

# Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO  
**SENPE**

Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo | Sociedad Española de Nutrición | Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral | Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

## Editorial

Disease related malnutrition: new diagnostic criteria but unchanged prevalence.  
A call for an improvement of nutritional care.....

887

## Trabajos Originales

### Paciente crítico

Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la hipoalbuminemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria elevada .....

890

### Nutrición artificial

Patients with enteral nutrition at risk of refeeding syndrome show electrolyte abnormalities at admission in the Emergency Department .....

897

Concordancia entre observadores en la aplicación de la lista de verificación para la administración segura de la nutrición enteral .....

903

### Pediatría

Relationship between BsmI polymorphism and *VDR* gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents .....

911

Prácticas y creencias habituales en la preparación de la alimentación complementaria infantil en una muestra española: estudio transversal .....

919

Propuesta de percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del estado de madurez en niños y adolescentes chilenos .....

935

Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2019 .....

943

The social and psychological health of children is associated with Mediterranean diet adherence items, cardiorespiratory fitness, and lifestyle .....

954

Association between parental attitudes towards their offspring's diet and children's actual dietary habits — The SENDO project.....

961

### Obesidad y síndrome metabólico

One-anastomosis gastric bypass in patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> and diabetes mellitus type 2 .....

971

Clinical symptoms are correlated with gastrojejunostomy complications only during the first year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass .....

978

Efectos de la ingesta de lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y omega-3 en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico: un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo ....

983

Influencia de los carotenoides sobre los marcadores de riesgo cardiométrico en mujeres peri y posmenopáusicas.....

993

Changes in cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome over time in living kidney donors: a retrospective cohort study .....

1002

## Valoración nutricional

Psoas muscle mass, nutritional status, inflammation, and their relationship with prognosis in patients with pancreatic adenocarcinoma .....

1009

SeDREno study — Prevalence of hospital malnutrition according to GLIM criteria, ten years after the PREDyCES study .....

1016

Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaina, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub>) en mujeres embarazadas en España .....

1026

Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity/cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients .....

1034

## Epidemiología y dietética

Estimación de la masa grasa por medio de indicadores antropométricos en jóvenes con síndrome de Down .....

1040

Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to evaluate food group intakes among Jordanian children and adolescents .....

1047

Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain .....

1058

## Otros

Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente .....

1068

Etiquetado nutricional y perfil de aminoácidos en lácteos chilenos altos en proteína: nueva alternativa para la salud y el deporte .....

1075

Acceptance of different types of thickeners, with and without flavoring, in hospitalized patients with dysphagia — A pilot study .....

1082

Temporal effect of fructose supplementation at different concentrations on hepatic metabolism of Wistar rats .....

1089

## Artículo Especial

Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquídónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante .....

1101

## Carta al Director

Quantitative weight of evidence in clinical decision making for significant results .....

1113

## Crítica de Libros

Manual de Nutrición .....

1115

# Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO  
**SENPE**

## Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo | Sociedad Española de Nutrición | Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral | Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

© Copyright 2021. SENPE y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Tarifa suscripción anual (España): profesional 240 € + IVA - Instituciones 275 € + IVA

Tarifa suscripción anual (Internacional): profesional 400 € + IVA - Instituciones 514 € + IVA

Esta publicación se encuentra incluida en EMBASE (Excerpta Medica), MEDLINE (Index Medicus), Scopus, Chemical Abstracts, Cinahl, Cochrane plus, Ebsco, Índice Médico Español, preIBECS, IBECS, MEDES, SENIOR, Scielo, Latindex, DIALNET, Science Citation Index Expanded (SciSearch), Cancerlit, Toxline, Aidsline y Health Planning Administration, DOAJ y GFMER

La revista *Nutrición Hospitalaria* es una revista *open access*, lo que quiere decir que todo su contenido es accesible libremente sin cargo para el usuario individual y sin fines comerciales. Los usuarios individuales están autorizados a leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar a los textos completos de los artículos de esta revista sin permiso previo del editor o del autor, de acuerdo con la definición BOAI (Budapest Open Access Initiative) de *open access*.

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

## Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.<sup>o</sup> - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 19/05-R-CM.

ISSN (versión papel): 0212-1611. ISSN: (versión electrónica): 1699-5198  
Depósito Legal: M-34.850-1982

## ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.<sup>o</sup> - 28006 Madrid - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
e-mail: nutricion@grupoaran.com  
[www.nutricionhospitalaria.org](http://www.nutricionhospitalaria.org)  
[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)



[www.nutricionhospitalaria.org](http://www.nutricionhospitalaria.org)

# Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO  
**SENPE**

Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo | Sociedad Española de Nutrición | Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral | Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

## Director

José Manuel Moreno Villares

Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid  
jmorenov@unav.es

## Subdirector

Gabriel Olveira Fuster

UGC de Endocrinología y Nutrición. Hospital Regional Universitario de Málaga  
gabrielolveiracasa@gmail.com

## Director Emérito

Jesús M. Culebras Fernández

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. Ac. Profesor Titular de Cirugía  
doctorculebras@gmail.com

## Coordinadores del Comité de Redacción

### Alicia Calleja Fernández

Universitat Oberta de Catalunya (Barcelona)  
calleja.alicia@gmail.com

### Ignacio Jáuregui Lobera

Universidad Pablo de Olavide (Sevilla)  
ijl@caseville.com

### Luis Miguel Luengo Pérez

H. U. Infanta Cristina (Badajoz)  
luismiluengo@yahoo.es

### Daniel de Luis Román

H. U. de Valladolid (Valladolid)  
dadluis@yahoo.es

### Miguel A. Martínez Olmos

C. H. U. de Santiago (Santiago de Compostela)  
miguel.angel.martinez.olmos@sergas.es

### M.ª Dolores Mesa García

Universidad de Granada (Granada)  
mdmesa@ugr.es

### Consuelo Pedrón Giner

Sección de Gastroenterología y Nutrición. H. I. U. Niño Jesús (Madrid)  
consuelocarmen.pedron@salud.madrid.org

### Maria Dolores Ruiz López

Catedrática de Nutrición y Bromatología Universidad de Granada (Granada)  
mdruiz@ugr.es

### Francisco J. Sánchez-Muniz

Departamento de Nutrición y Ciencias de los Alimentos. Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense (Madrid)  
frasan@ucm.es

### Alfonso Vidal Casariego

C. H. U. de A Coruña (A Coruña)  
avcyo@hotmail.com

### Carmina Wandern-Berghé

Hospital Gral. Univ. de Alicante ISABIL-FISABIO (Alicante)  
carminaw@telefonica.net

## Comité de Redacción

Julia Álvarez Hernández (H. U. de Alcalá. Madrid)

M.ª Dolores Ballesteros Pomar (Complejo Asis. Univ. de León. León)

Teresa Bermejo Vicedo (H. Ramón y Cajal. Madrid)

Irene Bretón Lesmes (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Rosa Burgos Peláez (H. Vall d'Hebrón. Barcelona)

Miguel Ángel Cainzos Fernández (Univ. de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña)

Ángel M. Caracuel García (Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga)

Miguel Ángel Carbajo Caballero (H. Campo Grande. Valladolid)

José Antonio Casajús Mallén (Universidad de Zaragoza. Zaragoza)

Sebastián Celaya Pérez (H. C. U. Lozano Blesa. Zaragoza)

Ana I. Cos Blanco (H. U. La Paz. Madrid)

Cristina Cuerda Compés (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Ángeles Franco-López (H. U. del Vinalopó. Elche, Alicante)

Raimundo García García (H. San Agustín. Avilés, Asturias)

Pedro Pablo García Luna (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

V. García Mediavilla (IBIOMED. Universidad de León. León)

Pilar García Peris (H. G. U. Gregorio Marañón. Madrid)

Carmen Gómez-Candela (H. U. La Paz. Madrid)

Javier González Gallego (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León)

Marcela González-Gross (Univ. Politécnica de Madrid. Madrid)

Francisco Jorquera Plaza (Complejo Asist. Univ. de León. León)

Miguel León Sanz (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

Gonzalo Martín Peña (Hospital de La Princesa. Madrid)

María Cristina Martín Villares (H. Camino de Santiago. Ponferrada, León)

Isabel Martínez del Río (Centro Médico Nacional 20 de noviembre. ISSSTE. México)

José Luis Márquez Gutiérrez (IBIOMED. Universidad de León. León)

Alberto Miján de la Torre (Hospital General Yagüe. Burgos)

Juan Carlos Monteo González (H. U. 12 de Octubre. Madrid)

Paloma Muñoz-Calero Franco (H. U. de Móstoles. Madrid)

Juan José Ortiz de Urbina González (Complejo Asist. Univ. de León. León)

Carlos Ortiz Leyba (Hospital Virgen del Rocío. Sevilla)

Venancio Palacios Rubio (H. Miguel Servet. Zaragoza)

José Luis Pereira Cunill (H. Virgen del Rocío. Sevilla)

Antonio Pérez de la Cruz (Universidad de Granada. Granada)

Nuria Prim Viláró (H. Vall D'Hebron. Barcelona)

Pilar Riobó Serván (Fundación Jiménez Díaz. Madrid)

José Antonio Rodríguez Montes (H. U. La Paz. Madrid)

Jordi Salas Salvadó (H. U. de Sant Joan de Reus. Tarragona)

Jesús Sánchez Nebra (Hospital Montecelo. Pontevedra)

Javier Sanz Valero (Universidad de Alicante. Alicante)

Ernesto Toscano Novella (Hospital Montecelo. Pontevedra)

M.ª Jesús Tuñón González (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. León)

Gregorio Varela Moreiras (Univ. CEU San Pablo. Madrid)

Clotilde Vázquez Martínez (H. Ramón y Cajal. Madrid)

Salvador Zamora Navarro (Universidad de Murcia. Murcia)

## Consejo Editorial Iberoamericano

Jesús M. Culebras (Instituto de Biomedicina (IBIOMED). Universidad de León. España)

J. Faintuch (Hospital das Clínicas. Brasil)

M. C. Falçao (Revista Brasileña de Nutrición Clínica. Brasil)

A. García Lorenzo (Hospital Universitario La Paz. España)

D. H. De Girolami (Universidad de Buenos Aires. Argentina)

A. Jiménez Cruz (Univ. Autónoma de Baja California. Tijuana, Baja California. México)

J. Klaasen (Revista Chilena de Nutrición. Chile)

G. Kliger (Hospital Universitario Austral. Argentina)

L. Mendoza (Asociación Paraguaya de Nutrición. Paraguay)

Luis A. Moreno (Universidad de Zaragoza. España)

S. Muzzo (Universidad de Chile. Chile)

L. A. Nin Álvarez (Universidad de Montevideo. Uruguay)

F. J. A. Pérez-Cueto (Universidad de la Paz. Bolivia)

M. Perman (Universidad Nacional del Litoral. Argentina)

J. Sotomayor (Asociación Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

H. Vanuucchi (Archivos Latino Americanos de Nutrición. Brasil)

C. Velázquez Alva (Univ. Autónoma Metropolitana. Nutrición Clínica de México. México)

D. Waitberg (Universidad de São Paulo. Brasil)

N. Zavaleta (Universidad Nacional de Trujillo. Perú)

### Coordinador

A. Gil Hernández

Univ. de Granada (España)

C. Angarita (Centro Colombiano de Nutrición Integral y Revista Colombiana de Nutrición Clínica. Colombia)

E. Atalah (Universidad de Chile. Revista Chilena de Nutrición. Chile)

M. E. Camilo (Universidad de Lisboa. Portugal)

F. Carrasco (Asociación Chilena de Nutrición Clínica y Metabolismo. Universidad de Chile. Chile)

A. Crivell (Revista de Nutrición Clínica. Argentina)

# Nutrición Hospitalaria



JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA  
DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO

**Presidencia**

Dr. Miguel León Sanz

**Vicepresidencia**

Lluisa Bordejé Laguna

**Secretaría**

Rosa Burgos Peláez

**Coordinador Comité Científico-Educacional**

Pilar Matía Martín

**Tesorera**

M.ª José Sendrós Madroño

**Vocales**

Miguel Ángel Martínez Olmos  
Carmina Wanden-Berghe Lozano  
Alicia Moreno Borreguero  
Samara Palma Milla

**COMITÉ CIENTÍFICO-EDUCACIONAL**

**Coordinadora**

Pilar Matía Martín

**Secretaría**

Pilar Matía Martín

**Vocales**

Laura Frías Soriano  
María Dolores Ruiz López  
Clara Vaquerizo Alonso  
Pilar Gomis Muñoz  
Cleofé Pérez-Portabella Maristany

**Coordinador Grupos de Trabajo SENPE**

Alfonso Vidal Casariego



# Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO  
**SENPE**

Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo ■ Sociedad Española de Nutrición ■ Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral ■ Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

## Sumario

Vol. 38 Septiembre-Octubre N.º 5

### Editorial

Desnutrición relacionada con la enfermedad: nuevos criterios de diagnóstico pero sin cambios en la prevalencia.

Una llamada a la mejora de los cuidados nutricionales

M. León-Sanz ..... 887

### Trabajos Originales

#### Paciente crítico

Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la hipoalbuminemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria elevada

J. L. Bonilla Palomas, A. L. Gámez López, M. Moreno Conde, M. C. López Ibáñez, M. A. Moreno Villar ..... 890

#### Nutrición artificial

Pacientes con nutrición enteral en riesgo de desarrollar síndrome de realimentación presentan trastornos electrolíticos al ingreso en el Servicio de Urgencias

R. S. Pérsico, O. S. Franzosi ..... 897

Concordancia entre observadores en la aplicación de la lista de verificación para la administración segura de la nutrición enteral

S. M. R. Silva, A. P. A. Corrêa, M. D. Santarém, M. C. S. Assis, M. G. Beghetto ..... 903

#### Pediatría

Relación entre polimorfismo Bsml y perfil de metilación del gen *VDR*, género, perfil metabólico, estrés oxidativo e inflamación en adolescentes

L. L. Lucena, A. S. Silva, R. A. F. Nascimento, D. C. Persuhn, J. P. R. Neves, M. J. C. Costa, D. J. M. Queiroz, R. L. F. C. Lima, R. P. A. Lima, M. P. Paiva, N. F. P. Oliveira, M. C. R. Gonçalves ..... 911

Prácticas y creencias habituales en la preparación de la alimentación complementaria infantil en una muestra española: estudio transversal

R. Zamanillo-Campos, L. Rovira-Boixadera, T. Rendo-Urteaga ..... 919

Propuesta de percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del estado de madurez en niños y adolescentes chilenos

M. Cossio Bolaños, R. Vidal Espinoza, J. Minango Negrete, L. Urzúa Alul, W. Cossio Bolaños, J. Sulla Torres, L. F. Castelli Correia de Campos, R. Gómez Campos ..... 935

# Nutrición Hospitalaria

## Sumario

Vol. 38 Septiembre-Octubre N.º 5

### sumario

Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2019 M. García-Solano, E. Gutiérrez-González, A. M. López-Sobaler, M. Ruiz-Álvarez, L. M. Bermejo López, A. Aparicio, M. A. García-López, M. J. Yusta-Boyo, T. Robledo de Dios, C. Villar Villalba, M. Á. Dal Re Saavedra.....	943
La salud social y psicológica de los niños está asociada a los ítems de la adherencia a la dieta mediterránea, la capacidad cardiorrespiratoria y el estilo de vida P. Delgado-Floody, F. Caamaño-Navarrete, R. Bustos-Barahona, J. González-Rivera, D. Jerez-Mayorga.....	954
Asociación entre las actitudes de los padres hacia la dieta de sus hijos y los hábitos alimentarios reales de los niños: el proyecto SENDO S. Santiago, A. Benítez-Borja, N. Martín-Calvo, A. Romanos-Nanclares, L. Moreno-Galarraga, I. Zazpe .....	961
<b>Obesidad y síndrome metabólico</b>	
Bypass gástrico de una sola anastomosis en pacientes con IMC < 30 kg/m <sup>2</sup> y diabetes mellitus de tipo 2 R. Vázquez Pelcastre, D. C. Zenteno Martínez, J. C. Arana Reyes, W. R. Méndez Vivas, E. V. Ríos Ayala, D. Barney Briseño .....	971
Los síntomas clínicos se relacionan con las complicaciones de la anastomosis gastroyeyunal solamente durante el primer año después del baipás gástrico laparoscópico M. Lapeña Rodríguez, N. Cassinello Fernández, J. M. Arévalo, V. Sanchiz Soler, R. A. Ballester, J. Ortega Serrano .....	978
Efectos de la ingesta de lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y omega-3 en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico: un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo M. R. Pérez Fernández, I. Martínez Lede, J. M. Failde Garrido, S. Varela Rodríguez, N. Calvo Ayuso, A. J. del Álamo Alonso .....	983
Influencia de los carotenoides sobre los marcadores de riesgo cardiometabólico en mujeres peri y posmenopáusicas A. Tomás Luiz, G. Martín Pozuelo, I. González Navarro, L. E. Torales, H. Ponce, R. González Barrio, J. García Alonso, M. J. Periago ....	993
Cambios en los factores de riesgo cardiometabólico y el síndrome metabólico a través del tiempo en los donantes renales vivos: estudio de cohortes retrospectivo G. Martín-Alemany, M. Pérez-Navarro, A. Rosas-Herrera, H. Hinojosa-Heredia, L. Fuentes-Méndez, R. Valdez-Ortiz .....	1002
<b>Valoración nutricional</b>	
Masa del músculo psoas, estado nutricional, inflamación y su relación con el pronóstico en pacientes con adenocarcinoma de páncreas İ. Yıldırım, T. Kaya, K. İşsüver, A. Cihad Genç, A. Karacan, A. Önmez, İ. Hacıbekiroğlu.....	1009
Estudio SeDREno: prevalencia de la desnutrición hospitalaria según los criterios GLIM, diez años después del estudio PREDyCES A. Zugasti-Murillo, M. E. Petrina-Jáuregui, C. Ripa-Ciáuriz, R. Sánchez-Sánchez, F. Villazón-González, Á. González-Díaz Faes, C. Fernández-López, L. Calles-Romero, Á. Martín-Palmero, M. Riester-Fernández, M. Dublang-Irazabal, J. Rengel-Jiménez, M. Díez-Muñiz-Alique, J. J. Agorreta-Ruiz, J. L. Salsamendi-Pérez, I. Larrañaga-Uananue, M. L. Abinzano-Guillén, O. Olariaga, J. J. de la Cruz; en representación de los investigadores del estudio SeDREno .....	1016
Quantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaina, folatos, vitamina B <sub>6</sub> y vitamina B <sub>12</sub> ) en mujeres embarazadas en España M. Redruello Requejo, A. Carretero Krug, M. L. Samaniego Vaesken, T. Partearroyo Cediel, G. Varela Moreiras.....	1026

# Nutrición Hospitalaria

## Sumario

Vol. 38 Septiembre-Octubre N.º 5

### sumario

La interleucina-6 y el pliegue cutáneo del tríceps están relacionados con el estadio de gravedad del cáncer en los pacientes con cáncer colorrectal recién diagnosticados S. B. G. Campos, A. S. P. Martins, A. K. Santos, M. O. F. Goulart, F. A. Moura.....	1034
<b>Epidemiología y dietética</b>	
Estimación de la masa grasa por medio de indicadores antropométricos en jóvenes con síndrome de Down R. Gómez-Campos, R. Vidal-Espinoza, L. F. Castelli-Correia de Campos, A. Marques de Moraes, E. Lázari, W. Cossio Bolaños, L. Urzúa Alul, J. Sulla-Torres, M. Cossio Bolaños.....	1040
Validez relativa y reproducibilidad de un cuestionario de frecuencia alimentaria para evaluar la ingesta de grupos de alimentos entre niños y adolescentes jordanos R. F. Tayyem, S. R. Albataineh, S. Allehdan, E. Badran.....	1047
Deficiencia de vitamina D en usuarios de atención primaria con riesgo en España A. Díaz-López, I. Paz-Graniel, R. Alonso-Sanz, C. Marqués Baldero, C. Mateos Gil, V. Arija.....	1058
<b>Otros</b>	
Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente M. Martínez Urbistondo, A. Mora Vargas, E. Expósito Palomo, M. Aparicio de Miguel, R. Castejón Díaz, L. Daimiel, O. Ramos López, R. San Cristóbal, J. A. Martínez, J. A. Vargas Núñez .....	1068
Etiquetado nutricional y perfil de aminoácidos en lácteos chilenos altos en proteína: nueva alternativa para la salud y el deporte A. Glaves Behrmann, J. Gómez López, M. Monsalves Álvarez.....	1075
Aceptación de diferentes tipos de espesante, con y sin saborizante, en pacientes con disfagia hospitalizados: un estudio piloto A. Vidal-Casariego, S. González-Núñez, F. Pita-Gutiérrez, G. Lugo-Rodríguez, T. Martínez-Ramonde.....	1082
Efecto temporal de la suplementación de fructosa a diferentes concentraciones sobre el metabolismo hepático de ratas Wistar L. C. F. Carvalho, B. V. Dias, S. V. Gomes, C. M. Carneiro, D. C. Costa .....	1089
<b>Artículo Especial</b>	
Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante C. Campoy, A. M. Chisaguano Tonato, A. de la Garza Puentes, M. Sáenz de Pipaón, E. Verduci, B. Koletzko, I. González Casanova, E. Larqué, R. Valenzuela, J. M. Moreno Villares, Á. Gil .....	1101
<b>Carta al Director</b>	
Peso cuantitativo de la evidencia para la toma de decisiones clínicas de resultados significativos C. Ramos-Vera .....	1113
<b>Crítica de libros</b>	
Manual de Nutrición J. M. Moreno Villares, J. Dalmau Serra .....	1115



# Nutrición Hospitalaria

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN CLÍNICA Y METABOLISMO  
**SENPE**

Órgano Oficial

Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo | Sociedad Española de Nutrición | Federación Latino Americana de Nutrición Parenteral y Enteral | Federación Española de Sociedades de Nutrición, Alimentación y Dietética

## Summary

Vol. 38      September-October      No. 5

### Editorial

Disease related malnutrition: new diagnostic criteria but unchanged prevalence. A call for an improvement of nutritional care

M. León-Sanz ..... 887

### Original Papers

#### Critical patient

Effect of omega-3 fatty acids on hypoalbuminemia in acute heart failure patients with increased inflammatory activity

J. L. Bonilla Palomas, A. L. Gámez López, M. Moreno Conde, M. C. López Ibáñez, M. A. Moreno Villar ..... 890

#### Artificial nutrition

Patients with enteral nutrition at risk of refeeding syndrome show electrolyte abnormalities at admission in the Emergency Department

R. S. Pérsico, O. S. Franzosi ..... 897

Interobserver agreement in using a checklist for the safe administration of enteral nutrition

S. M. R. Silva, A. P. A. Corrêa, M. D. Santarém, M. C. S. Assis, M. G. Beghetto ..... 903

#### Pediatrics

Relationship between BsmI polymorphism and *VDR* gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents

L. L. Lucena, A. S. Silva, R. A. F. Nascimento, D. C. Persuhn, J. P. R. Neves, M. J. C. Costa, D. J. M. Queiroz, R. L. F. C. Lima, R. P. A. Lima, M. P. Paiva, N. F. P. Oliveira, M. C. R. Gonçalves ..... 911

Common practices and beliefs in the preparation of complementary infant feeding in a Spanish sample: a cross-sectional study

R. Zamanillo-Campos, L. Rovira-Boixadera, T. Rendo-Urteaga ..... 919

Proposal of percentiles to evaluate physical growth and body adiposity as a function of maturity status in Chilean children and adolescents

M. Cossío Bolaños, R. Vidal Espinoza, J. Minango Negrete, L. Urzúa Alul, W. Cossío Bolaños, J. Sulla Torres, L. F. Castelli Correia de Campos, R. Gómez Campos ..... 935

Nutrición Hospitalaria

# Nutrición Hospitalaria

## Summary

Vol. 38      September-October      No. 5

### Summary

Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study M. García-Solano, E. Gutiérrez-González, A. M. López-Sobaler, M. Ruiz-Álvarez, L. M. Bermejo López, A. Aparicio, M. A. García-López, M. J. Yusta-Boyo, T. Robledo de Dios, C. Villar Villalba, M. Á. Dal Re Saavedra.....	943
The social and psychological health of children is associated with Mediterranean diet adherence items, cardiorespiratory fitness, and lifestyle P. Delgado-Floody, F. Caamaño-Navarrete, R. Bustos-Barahona, J. González-Rivera, D. Jerez-Mayorga.....	954
Association between parental attitudes towards their offspring's diet and children's actual dietary habits — The SENDO project S. Santiago, A. Benítez-Borja, N. Martín-Calvo, A. Romanos-Nanclares, L. Moreno-Galarraga, I. Zazpe .....	961
<b>Obesity and metabolic syndrome</b>	
One-anastomosis gastric bypass in patients with BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> and diabetes mellitus type 2 R. Vázquez Pelcastre, D. C. Zenteno Martínez, J. C. Arana Reyes, W. R. Méndez Vivas, E. V. Ríos Ayala, D. Barney Briseño .....	971
Clinical symptoms are correlated with gastrojejunostomy complications only during the first year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass M. Lapeña Rodríguez, N. Cassinello Fernández, J. M. Arévalo, V. Sanchiz Soler, R. A. Ballester, J. Ortega Serrano .....	978
Effects of the intake of dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids in a sample of postmenopausal women with metabolic syndrome: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial M. R. Pérez Fernández, I. Martínez Lede, J. M. Failde Garrido, S. Varela Rodríguez, N. Calvo Ayuso, A. J. del Álamo Alonso .....	983
Influence of dietary carotenoids on biomarkers of cardiometabolic risk in peri- and post-menopausal women A. Tomás Luiz, G. Martín Pozuelo, I. González Navarro, L. E. Torales, H. Ponce, R. González Barrio, J. García Alonso, M. J. Periago ....	993
Changes in cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome over time in living kidney donors: a retrospective cohort study G. Martín-Alemany, M. Pérez-Navarro, A. Rosas-Herrera, H. Hinojosa-Heredia, L. Fuentes-Méndez, R. Valdez-Ortiz .....	1002
<b>Nutritional evaluation</b>	
Psoas muscle mass, nutritional status, inflammation, and their relationship with prognosis in patients with pancreatic adenocarcinoma İ. Yıldırım, T. Kaya, K. İşsever, A. Cihad Genç, A. Karacan, A. Önmez, İ. Hacıbekiroğlu.....	1009
SeDREno study — Prevalence of hospital malnutrition according to GLIM criteria, ten years after the PREDyCES study A. Zugasti-Murillo, M. E. Petrina-Jáuregui, C. Ripa-Cláuriz, R. Sánchez-Sánchez, F. Villazón-González, Á. González-Díaz Faes, C. Fernández-López, L. Calles-Romero, Á. Martín-Palmero, M. Riestra-Fernández, M. Dublang-Irazabal, J. Rengel-Jiménez, M. Díez-Muñiz-Alique, J. J. Agorreta-Ruiz, J. L. Salsamendi-Pérez, I. Larrañaga-Uhanue, M. L. Abínzano-Guillén, O. Olariaga, J. J. de la Cruz; on behalf of the researchers of the SeDREno study.....	1016
Quantification, dietary intake adequacy, and food sources of nutrients involved in the methionine-methylation cycle (choline, betaine, folate, vitamin B <sub>6</sub> and vitamin B <sup>12</sup> ) in pregnant women in Spain M. Redruello Requejo, A. Carretero Krug, M. L. Samaniego Vaesken, T. Partearroyo Ciediel, G. Varela Moreiras .....	1026

# Nutrición Hospitalaria

## Summary

Vol. 38      September-October      No. 5

### Summary

Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity/cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients S. B. G. Campos, A. S. P. Martins, A. K. Santos, M. O. F. Goulart, F. A. Moura.....	1034
<b>Epidemiology and dietetics</b>	
Estimation of fat mass by anthropometric indicators in young people with Down syndrome R. Gómez-Campos, R. Vidal-Espinoza, L. F. Castelli-Correia de Campos, A. Marques de Moraes, E. Lázari, W. Cossio Bolaños, L. Urzúa Alul, J. Sulla-Torres, M. Cossio Bolaños.....	1040
Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to evaluate food group intakes among Jordanian children and adolescents R. F. Tayyem, S. R. Albataineh, S. Allehdan, E. Badran.....	1047
Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain A. Díaz-López, I. Paz-Graniel, R. Alonso-Sanz, C. Marqués Baldero, C. Mateos Gil, V. Arija.....	1058
<b>Others</b>	
Evolution of patients infected with SARS-CoV-2 according to previous metabolic status M. Martínez Urbistondo, A. Mora Vargas, E. Expósito Palomo, M. Aparicio de Miguel, R. Castejón Díaz, L. Daimiel, O. Ramos López, R. San Cristóbal, J. A. Martínez, J. A. Vargas Núñez .....	1068
Nutritional labeling and amino acid profile in high protein Chilean dairy products: a new alternative for health and sports A. Glaves Behrmann, J. Gómez López, M. Monsalves Álvarez.....	1075
Acceptance of different types of thickeners, with and without flavoring, in hospitalized patients with dysphagia — A pilot study A. Vidal-Casariego, S. González-Núñez, F. Pita-Gutiérrez, G. Lugo-Rodríguez, T. Martínez-Ramonde.....	1082
Temporal effect of fructose supplementation at different concentrations on hepatic metabolism of Wistar rats L. C. F. Carvalho, B. V. Dias, S. V. Gomes, C. M. Carneiro, D. C. Costa .....	1089
<b>Special Article</b>	
Controversy about the critical role of long-chain polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA), during infancy C. Campoy, A. M. Chisaguano Tonato, A. de la Garza Puentes, M. Sáenz de Pipaón, E. Verduci, B. Koletzko, I. González Casanova, E. Larqué, R. Valenzuela, J. M. Moreno Villares, Á. Gil .....	1101
<b>Letter to the Editor</b>	
Quantitative weight of evidence in clinical decision making for significant results C. Ramos-Vera.....	1113
<b>Book Review</b>	
Nutrition Manual J. M. Moreno Villares, J. Dalmau Serra .....	1115





## Disease related malnutrition: new diagnostic criteria but unchanged prevalence. A call for an improvement of nutritional care

*Desnutrición relacionada con la enfermedad: nuevos criterios de diagnóstico pero sin cambios en la prevalencia. Una llamada a la mejora de los cuidados nutricionales*

Nutritional status can be assessed according to three aspects. It can be studied whether food intake provides sufficient nutrients for an individual of a given sex, age, weight and height. Body composition reflects, at least partially, the individual's food intake and assimilation, with an important influence of the usual physical activity performed. The measurement of an individual's functional capacity also reveals his or her nutritional status, because when malnutrition is present, different body functions may be reduced. In children, growth parameters must also be considered.

The application of these three ways of assessing nutritional status in clinical practice is only approximate. There are limitations related to the methodology used in these determinations and to the influences of other variables, systems and diseases. Beyond the experimental setting, it is difficult to know the real nutritional needs of an individual, his or her dietary intake, or the exact nutrient composition of a particular food. Also, the measurement of body composition with reliable direct techniques that analyze body chemical components, rather than indirect techniques that measure properties of the organism, are usually unavailable in the clinical setting. Last but not least, the relationship between food and function is not direct. In addition to dietary intake, physical activity, hormonal, immunological, neurological and psychological systems influence nutritional status.

Regardless of the difficulties intrinsic to the methods of nutritional evaluation, there is a mutual influence between nutritional status and acute or chronic disease, both in the sense of deterioration and improvement. In theory, the definition of malnutrition should be universal, regardless of whether it is due to causes of poverty, war, natural catastrophes, etc., and whether it is due to organic or psychiatric disease (1). The impact of these factors make it difficult to establish diagnostic criteria for what constitutes malnutrition and how they can be accurately measured.

Multiple tools have been developed to estimate nutritional risk (2) and a consensus has been reached on the diagnostic definition of malnutrition (3). Unfortunately, confusion between nutritional risk and established malnutrition is common. However, it is true that multiple studies have shown an association between nutritional risk, and even more so malnutrition, with an increase in comorbidities and complications, as well as in health care costs, compared to well-nourished individuals (4).

## editorial

Despite these difficulties in identifying malnutrition, it is useful to know its prevalence in hospitalized patients due to the consequences just described above. This issue of the journal *Nutrición Hospitalaria* contains an important study of the prevalence of hospital malnutrition in 15 hospitals in northern Spain stratified according to the number of beds and the size of the population in which they are located (SeDREno study) (5). They use a well-established nutritional screening method, Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), which is accessible to all participating hospitals, and interestingly, they use the diagnostic criteria for malnutrition established by the Global Leadership Initiative on Malnutrition (3). The authors rightly choose these criteria rather than those defined by the American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (6), which are well justified but too complex to be assumed transversally by all health care professionals. In any case, it is unfortunate that in some parts of the study there is confusion between the concept of nutritional risk and the diagnosis of malnutrition.

This study updates the information provided by multiple previous studies, with an excellent methodological design and a larger study population. The mean body mass index was  $26.9 \pm 5.6 \text{ kg/m}^2$ . Interestingly, only 2.8 % had a  $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg/m}^2$ , but 24.5 % were obese, with  $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ . It is also curious the similarity of the risk of malnutrition according to MUST and the diagnosis of malnutrition according to GLIM: 29.7 %. The authors claim mere statistical chance, but they also report a good kappa index between them ( $\kappa = 0.703$ ). This raises the possibility that the GLIM criteria are redundant with nutritional screening tools, such as MUST. In any case, many clinicians agree that nutritional risk should be a diagnostic category included in the International Classification of Diseases and should be covered by public and private health insurance.

As it has already been observed in the PREDyCES study (7), the SeDREno study has seen a high prevalence of risk of malnutrition (1 in 3 individuals studied) in patients with diabetes and cardiovascular disease. Obesity and metabolic syndrome are commonly associated with these diseases. The findings of malnutrition in these studies may be due either to the existence of extreme poles in diabetes and cardiovascular disease regarding malnutrition and over-nutrition, or to poor performance of the nutritional screening tool or diagnostic criteria for malnutrition.

Although the nutritional screening tool is different in the PREDyCES study and in SeDREno, it can be seen that 10 years after the first study there has been no improvement in the prevalence of disease related risk of malnutrition. This leads us to think that nutritional screening and intervention should be more present in outpatient consultations and to study whether nutritional action in this setting can ensure that the population requiring hospital admission arrives with a lower risk of malnutrition.

While it is true that there are multiple studies on the prevalence of disease-related malnutrition, well quoted by the authors of SEDRENO, there is less information on the positive clinical effect of nutritional intervention and its cost-effectiveness ratio (8,9). As mentioned above, it is not easy to find purely nutritional variables, whose measurement reflects only the nutritional effect of treatment, independent of multiple other factors associated with the evolution of the underlying disease and its treatment. However, these studies are key to convince health care professionals outside the orbit of clinical nutrition, and most especially health policy makers, managers and administrators, that nutritional screening, diagnosis and treatment are effective and clinically and ethically necessary.

The implementation of the research protocol of the SeDREno study has established an important multi-center platform that may approach new research objectives to help substantiate the efficacy of nutritional treatment.

Miguel León-Sanz

*Department of Endocrinology & Clinical Nutrition Unit. Hospital Universitario 12 de Octubre. Department of Medicine. Medical School. Universidad Complutense de Madrid. Madrid, Spain*

## References

1. Jensen GL, Compher C, Sullivan DH, Mullin GE. Recognizing malnutrition in adults: definitions and characteristics, screening, assessment, and team approach. *J PEN J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:802-7. DOI: 10.1177/0148607113492338
2. van Bokhorst-de van der Schueren MA, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HC. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr* 2014;33:39-58. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.04.008
3. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al.; GLIM Core Leadership Committee; GLIM Working Group. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* 2019;38:1-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.002
4. Allison SP. Malnutrition, disease, and outcome. *Nutrition* 2000;16:590-3. DOI: 10.1016/S0899-9007(00)00368-3

5. Zugasti-Murillo A, Petrina-Jáuregui ME, Ripa-Ciáuriz C, Sánchez Sánchez R, Villazón-González F, González-Díaz Faes Á, et al. SeDREno study — prevalence of hospital malnutrition according to GLIM criteria, ten years after the PREDyCES study. *Nutr Hosp* 2021;38(5):1016-25. DOI: 10.20960/nh.03638
6. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2012;36:275-83. DOI: 10.1177/0148607112440285
7. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES® Study. *Nutr Hosp* 2012;27:1049-59.
8. Schuetz P, Sulo S, Walzer S, Vollmer L, Stanga Z, Gomes F, et al.; EFFORT trial collaborators. Economic evaluation of individualized nutritional support in medical inpatients: Secondary analysis of the EFFORT trial. *Clin Nutr* 2020;39:3361-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.02.023
9. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, Luo M, Baggs GE, Nelson JL, et al.; NOURISH Study Group. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:18-26. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.010



## Trabajo Original

Paciente crítico

### Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la hipoalbuminemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria elevada

*Effect of omega-3 fatty acids on hypoalbuminemia in acute heart failure patients with increased inflammatory activity*

Juan Luis Bonilla Palomas<sup>1</sup>, Antonio Luis Gámez López<sup>1</sup>, Mirian Moreno Conde<sup>2</sup>, María Cristina López Ibáñez<sup>2</sup> y María Amparo Moreno Villar<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Área de Cardiología. Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén. <sup>2</sup>Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén. <sup>3</sup>Unidad de Gestión Clínica de Farmacia. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda, Jaén

#### Resumen

**Introducción:** la actividad inflamatoria (AI) es causa de hipoalbuminemia en los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (ICA).

**Objetivos:** el objetivo principal de este estudio fue evaluar si un tratamiento modulador de la AI contribuye a corregir la albuminemia en este contexto.

**Métodos:** en este ensayo clínico, 43 pacientes con ICA, hipoalbuminemia (albúmina sérica  $\leq 3,4$  g/dl) y AI elevada [proteína C-reactiva (PCR)  $\geq 25$  mg/l] fueron asignados aleatoriamente a recibir ácidos grasos omega-3 (4 g diarios) o placebo durante 4 semanas. La albuminemia y la PCR se reevaluaron en las semanas 1 y 4. Se realizó un análisis de la varianza para medidas repetidas.

**Resultados:** la edad media era de  $75,6 \pm 8,8$  años, el 72,1 % eran varones y la etiología más frecuente era la isquémica (46,5 %). Los dos grupos fueron homogéneos en sus características basales. Se encontró un incremento significativo de la concentración de albúmina en la semana 4 con respecto a la basal ( $p$  del efecto tiempo  $< 0,001$ ), sin que se hallaran diferencias entre los grupos ni en la semana 1 ni en la 4. La PCR descendió significativamente ya en la semana 1 ( $p$  del efecto tiempo  $< 0,001$ ), sin que se encontraran diferencias entre los grupos ni en la semana 1 ni en la 4.

**Conclusión:** en los pacientes con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada, la albuminemia se normaliza en la semana 4 mientras que la PCR desciende significativamente en la primera semana. En este contexto, ambos efectos son independientes de la adición de altas dosis de ácidos grasos omega-3.

#### Abstract

**Introduction:** inflammatory activity (IA) is a cause of hypoalbuminemia in patients with acute heart failure (AHF).

**Objectives:** the main objective of this study was to evaluate whether an AI modulator treatment contributes to correcting albuminemia in this context.

**Methods:** in this clinical trial 43 patients with AHF, hypoalbuminemia (serum albumin  $\leq 3.4$  g/dl), and elevated IA [C-reactive protein (CRP)  $\geq 25$  mg/l] were randomly assigned to receive omega-3 fatty acids (4 g daily) or placebo for 4 weeks. Albuminemia and CRP were reassessed at weeks 1 and 4. An analysis of variance for repeated measures was performed.

**Results:** mean age was  $75.6 \pm 8.8$  years, 72.1 % were male, and the most frequent etiology was ischemic (46.5 %). The two groups were homogeneous in their baseline characteristics. A significant increase in albumin concentration was found at week 4 from baseline ( $p$  for the effect of time  $< 0.001$ ), with no differences between groups at week 1 or week 4. CRP decreased significantly in week 1 ( $p$  for the effect of time  $< 0.001$ ), with no differences between groups in either week 1 or week 4.

**Conclusion:** in patients with AHF, hypoalbuminemia, and elevated AI albuminemia normalizes in week 4, while CRP already drops significantly during the first week. In this context both effects are independent of the addition of high doses of omega-3 fatty acids.

#### Keywords:

Insuficiencia cardiaca.  
Hipoalbuminemia.  
Actividad inflamatoria.  
Ácidos grasos poliinsaturados omega-3. Ensayo clínico.

Recibido: 06/04/2021 • Aceptado: 15/06/2021

*Financiación: el estudio está financiado por la Sociedad Española de Cardiología como proyecto de investigación de la Sección de Insuficiencia Cardiaca y Trasplante 2015. Esta institución no ha tenido ninguna participación en el estudio.*

*Conflictos de intereses: ninguno de los autores declara ningún conflicto de intereses con respecto al artículo.*

*El protocolo del estudio fue registrado en el Registro Europeo de Ensayos Clínicos (EudraCT 2015-003048-37).*

Bonilla Palomas JL, Gámez López AL, Moreno Conde M, López Ibáñez MC, Moreno Villar MA. Efecto de los ácidos grasos omega-3 sobre la hipoalbuminemia en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y actividad inflamatoria elevada. Nutr Hosp 2021;38(5):890-896

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03637>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

Juan Luis Bonilla Palomas. Área de Cardiología.  
Unidad de Gestión Clínica de Medicina Interna.  
Hospital San Juan de la Cruz. Avenida de Linares, s/n.  
23400 Úbeda, Jaén  
e-mail: juanl.bonilla.sspa@juntadeandalucia.es

## INTRODUCCIÓN

La hipoalbuminemia es frecuente en el paciente con insuficiencia cardiaca (IC), ya sea con fracción de eyección reducida (ICFr) (1) o conservada (ICFeC) (2) y tanto en la IC crónica (1) como en la IC aguda (ICA) (2-4). Su aparición, además, se asocia a una peor supervivencia (1-5). En la ICA, la hipoalbuminemia se ha asociado a un incremento de la mortalidad intrahospitalaria (4,5) y es un predictor independiente de mortalidad a largo plazo tras el alta (2-4). De un lado, la hipoalbuminemia tiene un efecto deletéreo sobre la propia IC, pues determina una disminución de la presión oncótica y, así, favorece la persistencia o el desarrollo del edema pulmonar y las descompensaciones de la IC (6); de otro lado, la hipoalbuminemia es un marcador subrogado de otros factores con impacto pronóstico en el paciente con IC (4). Atendiendo a esto último, resulta importante identificar aquellas causas de hipoalbuminemia sobre las que se pueda intervenir para evaluar su impacto en la supervivencia del paciente. La albuminemia está condicionada no solo por la ingesta proteica sino también por la velocidad de síntesis hepática, por su degradación, por el incremento de la permeabilidad vascular y por las pérdidas entéricas o renales (7). En el paciente con ICA no existe una clara asociación entre hipoalbuminemia y desnutrición (4,8). Si se ha atribuido la hipoalbuminemia a pérdidas entéricas por congestión esplánica (9) y a la actividad inflamatoria (AI) (4). Determinadas citoquinas, como la interleuquina (IL)-2 y la IL-6, inhiben la síntesis hepática de albúmina (7) y, junto con el interferón- $\alpha$ , incrementan la permeabilidad vascular, lo que favorece la fuga de albúmina al espacio extravascular (7). La influencia de la inflamación en la fisiopatología de la IC se ha documentado sobradamente (10) y se expresa con un incremento de las citoquinas inflamatorias circulantes (IL-6, TNF- $\alpha$ ) y de la proteína C-reactiva (PCR) (10,11). Precisamente la IL-6, una de las más intensamente relacionadas con la fisiopatología de la IC (10), es el principal determinante de la producción hepática de PCR (12), por lo que la determinación de esta proteína se convierte en un método accesible para conocer la AI ligada a la IC (11).

La AI elevada se asocia a una peor supervivencia del paciente con IC crónica (11,13) o aguda (14). La presencia de hipoalbuminemia podría resaltar la repercusión funcional de la inflamación e identificar, como marcador subrogado de la misma, al paciente con un peor pronóstico. Puesto que el tratamiento de la hipoalbuminemia ha de ser el tratamiento de las causas que la producen (15), es posible que en los pacientes con ICA, hipoalbuminemia y una AI elevada, un tratamiento encaminado a modular la respuesta inflamatoria, añadido al tratamiento convencional de la propia IC, pueda contribuir a corregir la hipoalbuminemia. De evidenciarse tal efecto podrían plantearse futuros estudios sobre el impacto pronóstico de esta medida. Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI omega-3) presentan múltiples efectos cardiovasculares y un reconocido efecto antiinflamatorio (16). Estudios previos han mostrado que, en el paciente con IC, la adición de altas dosis de AGPI omega-3 propicia una disminución de las concentraciones plasmáticas de PCR, IL-6 y TNF- $\alpha$  (17-19).

Por todo ello, nuestra *hipótesis de trabajo* es que en los pacientes con ICA que presentan hipoalbuminemia y una AI elevada,

los AGPI omega-3, por su efecto antiinflamatorio, añadidos al tratamiento convencional de la IC, contribuyen a corregir la concentración sérica de albúmina.

## MÉTODOS

El PROTEICA (efecto de los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 sobre la concentración sérica de albúmina en pacientes con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada) es un ensayo clínico unicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado, diseñado para evaluar el efecto de altas dosis de AGPI omega-3 sobre la concentración sérica de albúmina en el paciente con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada.

El estudio se llevó a cabo siguiendo los preceptos establecidos en la Declaración de Helsinki. Los pacientes firmaron el consentimiento informado. El protocolo del estudio fue autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (EudraCT 2015-003048-37) y aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de la provincia de Jaén (código de protocolo HSJC-CAR-01-2015).

El protocolo fue registrado en ClinicalTrials.gov número NCT02708771.

## OBJETIVOS

El objetivo principal fue evaluar si altas dosis de AGPI omega-3 añadidas al tratamiento habitual del paciente con ICA que además presenta hipoalbuminemia y una AI elevada contribuye a corregir la concentración de albúmina sérica.

Los objetivos secundarios fueron evaluar el efecto de altas dosis de AGPI omega-3 añadidas al tratamiento habitual del paciente con ICA que además presenta hipoalbuminemia y una AI elevada sobre: 1) la AI; 2) la evolución de los biomarcadores.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

*Criterios de inclusión:* se consideraron candidatos a participar en el estudio los pacientes mayores de 18 años hospitalizados por ICA, ya fuera crónica descompensada o de nueva aparición, de cualquier etiología que presentaran hipoalbuminemia (albúmina sérica  $\leq 3,4$  g/dl) y una AI elevada (PCR  $\geq 25$  mg/l). Los pacientes recibieron información verbal y por escrito sobre el estudio, se comprometieron a cumplir el protocolo de este y firmaron el documento de consentimiento informado.

*Criterios de exclusión:* se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban un pronóstico vital infausto, los participantes en otros ensayos clínicos, los pacientes en tratamiento con AGPI omega-3 en el último mes, los pacientes sometidos durante el ingreso a tratamiento quirúrgico o percutáneo destinado a corregir la causa de la ICA, las mujeres embarazadas y los pacientes con insuficiencia renal en diálisis, con síndrome nefrótico, con insuficiencia hepática en estadios Child-Pugh B o C, con proceso infeccioso agudo o con neoplasia maligna activa.

## Insuficiencia cardiaca

El diagnóstico de IC se estableció conforme a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (20). El diagnóstico de ICFEc se estableció cuando, en presencia de síntomas y signos de IC y de una cardiopatía estructural relevante o de datos de disfunción diastólica, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) era  $\geq 50\%$  (21).

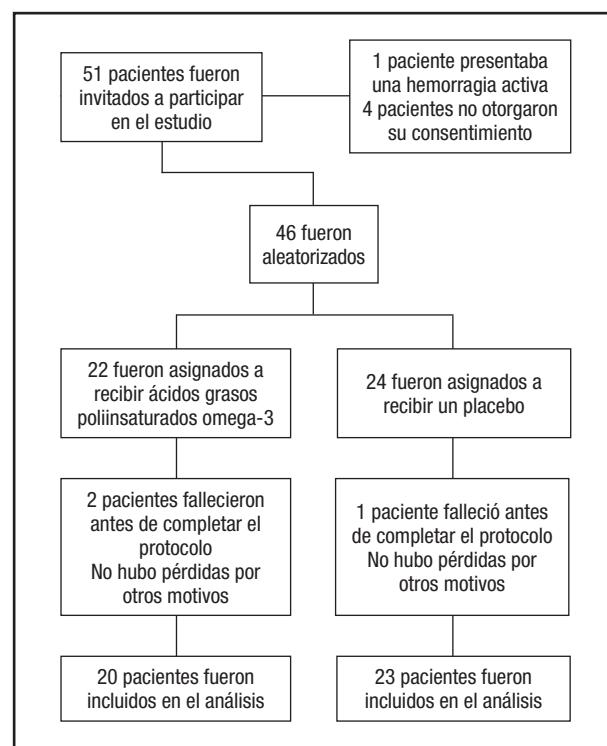
## Datos basales

Durante el ingreso se recogieron datos demográficos, clínicos, analíticos, ecocardiográficos y del tratamiento. Los datos se obtuvieron durante los primeros tres días tras la hospitalización. Se consideró hipoalbuminemia la presencia de una concentración de albúmina sérica  $\leq 3,4$  g/dl, atendiendo al rango de referencia de nuestro laboratorio (rango 3,5-5,5 mg/dl). Además, este valor se ha utilizado en estudios recientes de pacientes con IC (1,2,4,5). La AI se valoró mediante la PCR (11). A efectos de este estudio, se consideró que la AI era elevada cuando el valor de PCR fue  $\geq 25$  mg/l, esto es, al menos 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad establecido por nuestro laboratorio (rango: 0-5 mg/l). El filtrado glomerular se estimó mediante la ecuación 7 del estudio *The Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (22). Se valoró el estado nutricional mediante la forma abreviada de la encuesta *Mini Nutritional Assessment* (23).

Fueron motivos de la interrupción del tratamiento, además de la muerte, los siguientes: reacciones adversas resistentes al tratamiento sintomático, abandono del tratamiento, embarazo, alteración de la función hepática con incremento de las transaminasas  $> 5$  veces su valor de referencia (50 U/ml) o hemorragia mayor según los criterios de 2005 de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (24).

## INTERVENCIÓN

Cuarenta y seis pacientes se asignaron mediante un proceso de aleatorización simple a dos grupos: control e intervención (Fig. 1). Para ello se estableció a priori una secuencia de aleatorización depositada en el Servicio de Farmacia Hospitalaria de nuestro centro, con el que los investigadores contactan telefónicamente. Todos los pacientes recibían el tratamiento convencional de la IC. Los pacientes del grupo de intervención recibieron durante 4 semanas 4 cápsulas de gelatina blanda diarias de 1 g de ésteres etílicos de AGPI omega-3, distribuidas en dos tomas de 2 cápsulas (cada cápsula contiene 460 mg de ácido eicosapentanoico (EPA) etil éster y 380 mg de ácido docosahexanoico (DHA) etil éster); el grupo de control recibió 4 cápsulas de gelatina blanda diarias de 1 g de placebo de idéntica apariencia y con la misma posología. El tratamiento con los AGPI omega-3/placebo se inició durante la hospitalización en las primeras 24 horas desde la obtención de los datos basales. Diversos estudios previos han evaluado el efecto antiinflamatorio de altas dosis de AGPI omega-3 en pacientes con IC y comprobado la seguridad de estas dosis (17-19).



**Figura 1.**

Diagrama de flujo del estudio.

## EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Puesto que el impacto pronóstico de la hipoalbuminemia se establece de forma precoz, en caso de que la intervención produjera el efecto deseado, resultaba primordial detectarlo precozmente. Por ello, para la evaluación del objetivo primario y los objetivos secundarios, los pacientes fueron evaluados en las semanas 1 y 4 tras la aleatorización. En cada una de estas visitas se realizó una evaluación clínica y analítica en la que se reevaluaron la concentraciones séricas de albúmina, PCR y NTproBNP. Se evaluó la adherencia al tratamiento mediante el recuento de cápsulas. Adicionalmente se evaluó la modificación de la concentración de triglicéridos como efecto biológico de los AGPI omega 3.

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Se consideró la aparición de acontecimientos y reacciones adversas. En las semanas 1 y 4 se determinaron los valores de transaminasas, bilirrubina, filtrado glomerular y un hemograma completo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cuantitativos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. Se estudió el ajuste a la distribución normal de las variables cuan-

titativas mediante el test de Shapiro-Wilk. Para la comparación de las variables basales entre grupos se utilizó la prueba del  $\chi^2$  para las variables cualitativas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas, según su ajuste o no a la normalidad, respectivamente. El análisis de los datos del estudio se realizó mediante un análisis de la varianza para medidas repetidas, analizando el efecto de la intervención, el efecto del tiempo y de la interacción entre ambos factores. En caso de no cumplirse el supuesto de esfericidad, se aplicó el índice corrector épsilon estimado por el método de Huynh-Feldt. Para completar la interpretación de los resultados se obtuvieron gráficos de perfil representando el efecto de la interacción y, en caso necesario, se realizaron comparaciones múltiples por pares según el tiempo y por pares entre los grupos para cada tiempo. Para tal fin se efectuó una comparación de efectos principales ajustando los intervalos de confianza mediante la corrección de Bonferroni. Estos datos se analizaron por protocolo. Todo el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS® versión 15 (SPSS INC., Chicago, EUA).

### Tamaño muestral

Estudios previos ofrecen concentraciones medias de albúmina sérica para los pacientes hipoalbuminémicos en el contexto de la ICA de en torno a 3 g/dl (2-4). La intervención debería conseguir normalizar la concentración de albúmina sérica, esto es, situarla en un valor  $\geq 3,5$  g/dl. Para detectar un incremento de la concentración sérica de albúmina de 0,5 g/dl, considerando un valor de la varianza para ese parámetro en el grupo de control de, como máximo, 0,25, con una potencia del 90 % y un nivel de confianza con la prueba de dos colas del 95 %, serían necesarios 23 pacientes por grupo, considerando hasta un 10 % de pérdidas durante el seguimiento.

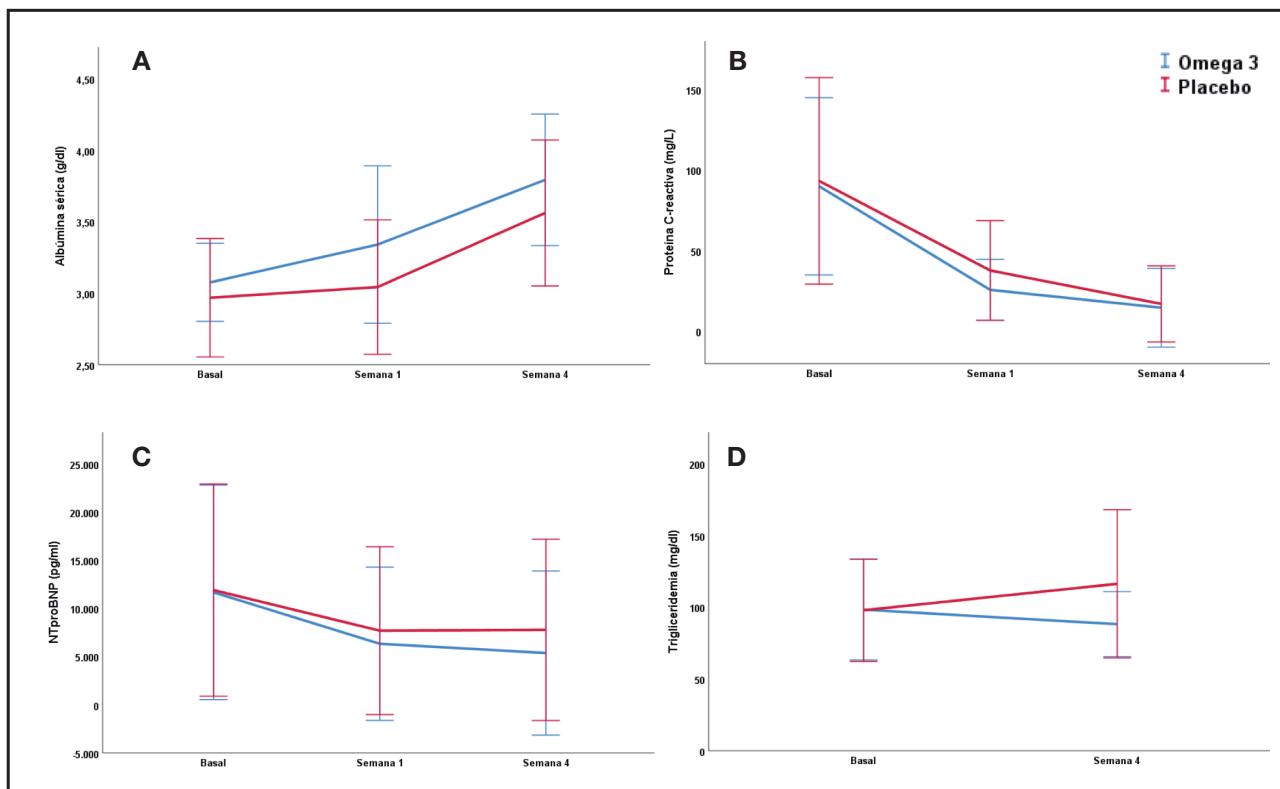
### RESULTADOS

De los 46 pacientes aleatorizados, 24 en el grupo de control y 22 en el grupo de intervención, 3 fallecieron antes de concluir la intervención por lo que, finalmente, 43 pacientes fueron incluidos en el análisis (Fig. 1). La edad media fue  $75,6 \pm 8,8$  años, el 72,1 % eran varones, el 67,4 % tenían una FEVI  $< 50\%$  y la etiología más frecuente fue la isquémica (46,5 %). Los dos grupos fueron homogéneos en sus características basales (Tabla I). Las concentraciones de albúmina basal y en las semanas 1 y 4 fueron, en el grupo con omega-3, de  $3,08 \pm 0,27$ ,  $3,34 \pm 0,55$  y  $3,79 \pm 0,46$  g/dl, respectivamente, y de  $2,97 \pm 0,41$ ,  $3,04 \pm 0,47$  y  $3,56 \pm 0,51$  g/dl, respectivamente, en el grupo del placebo. Se encontró un incremento de la albuminemia ( $p < 0,001$  para el efecto tiempo) que no fue significativo hasta la semana 4 ( $p < 0,001$ , para la comparación con el dato basal), sin que se hallaran diferencias entre los grupos, ni en la semana 1 ni en la 4 ( $p$  de la intervención: 0,85;  $p$  de la interacción: 0,57) (Fig. 2A). El valor de PCR basal y en las semanas 1 y 4 fue  $89,98 \pm 54,97$ ,  $25,74 \pm 18,95$  y  $14,68 \pm 24,41$  mg/l, respectivamente, en

**Tabla I.** Características basales de los pacientes

	Placebo (n = 23)	Omega-3 (n = 20)	p
Edad (años)	$75 \pm 9,6$	$76 \pm 7,7$	0,82
Mujeres (%)	26,1	30	0,54
IC crónica descompensada (%)	52,2	60	0,77
Hospitalización previa por IC (%)	30,4	35	0,64
FEVI (%)	$42 \pm 19$	$37 \pm 14$	0,34
FEVI $< 50\%$ (%)	56,5	80	0,14
Etiología isquémica (%)	34,8	60	0,2
Hipertensión (%)	65,2	75	0,56
Hiperlipemia (%)	47,8	65	0,33
Diabetes mellitus (%)	34,8	40	0,68
Fibrilación auricular (cualquier tipo) (%)	43,5	65	0,2
Frecuencia cardíaca (lpm)	$83 \pm 19$	$78 \pm 16$	0,34
Presión arterial sistólica (mmHg)	$116 \pm 15$	$121 \pm 18$	0,44
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	$57,9 \pm 28,2$	$52,6 \pm 22,5$	0,53
Hemoglobina (g/dL)	$12,1 \pm 2,5$	$12,5 \pm 1,7$	0,48
Sodio sérico (mEq/L)	$138,7 \pm 5,4$	$139,4 \pm 3,8$	0,42
Triglicéridos (mg/dL)	$98 \pm 35,7$	$98,4 \pm 35$	0,83
NTproBNP (pg/mL)	$12186 \pm 10729$	$11641 \pm 10511$	0,58
Índice de Charlson	$3,2 \pm 1,7$	$4 \pm 2,4$	0,25
Albúmina sérica (g/dL)	$2,98 \pm 0,4$	$3,08 \pm 0,27$	0,6
Proteína C-reactiva (mg/L)	$91,24 \pm 62,57$	$84,22 \pm 54,68$	0,74
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$28,4 \pm 4,9$	$27,8 \pm 7,9$	0,93
MNA score	$10,4 \pm 1,4$	$10,6 \pm 1,5$	0,69
<i>Tratamiento en aleatorización (%)</i>			
Inotropos intravenosos	8,7	15	0,35
Diuréticos intravenosos	100	85	0,1
IECA/ARA-II	73,4	85	0,56
Sacubitril/Valsartán	0	10	0,17
Beta-bloqueantes	100	100	1
ARM	47,8	50	0,99
<i>Tratamiento al alta (%)</i>			
Diurético	100	95	0,34
Beta-bloqueante	100	100	1
IECA/ARA-II	87	85	0,73
Sacubitril/Valsartán	0	10	0,17
ARM	52,2	65	0,54
Antiagregantes	30,4	30	0,88
Anticoagulantes	52,2	70	0,34
Estatinas	52,2	65	0,54

ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas de los receptores mineralocorticoideos; FEVI: fracción de eyeción de ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima conversora de angiotensina; MNA: mini nutritional assessment; NTproBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético de tipo B.

**Figura 2.**

Evolución de las variables de eficacia: concentraciones de: albúmina sérica (A), proteína C-reativa (B) y fragmento N-terminal del propéptico natriurético de tipo B (NTproBNP) (C). Además se muestra la evolución de la concentración de triglicéridos (D). Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

el grupo con omega-3, y  $93,32 \pm 64,01$ ,  $37,78 \pm 30,86$  y  $17,03 \pm 23,59$  mg/l, respectivamente, en el grupo del placebo. Se detectó una disminución de la PCR ( $p < 0,001$  para el efecto tiempo) que fue significativa ya en la semana 1 ( $p < 0,001$  para la comparación con el dato basal), sin que se encontraran diferencias entre los grupos, ni en la semana 1 ni en la 4 (p de la intervención: 0,52; p de la interacción: 0,74) (Fig. 2B). Igualmente se produjo un descenso significativo de la concentración de NTproBNP ( $p < 0,001$  para el efecto tiempo) que fue del 40 % ya en primera semana desde la aleatorización ( $p < 0,001$  para la comparación con el dato basal), sin que se encontraran diferencias entre los grupos, ni en la semana 1 ni en la 4 (p de la intervención: 0,67; p de la interacción: 0,55) (Fig. 2C).

La concentración de triglicéridos mostró una tendencia decreciente no significativa en el grupo con omega-3 (p de la interacción: 0,41) (Fig. 2D).

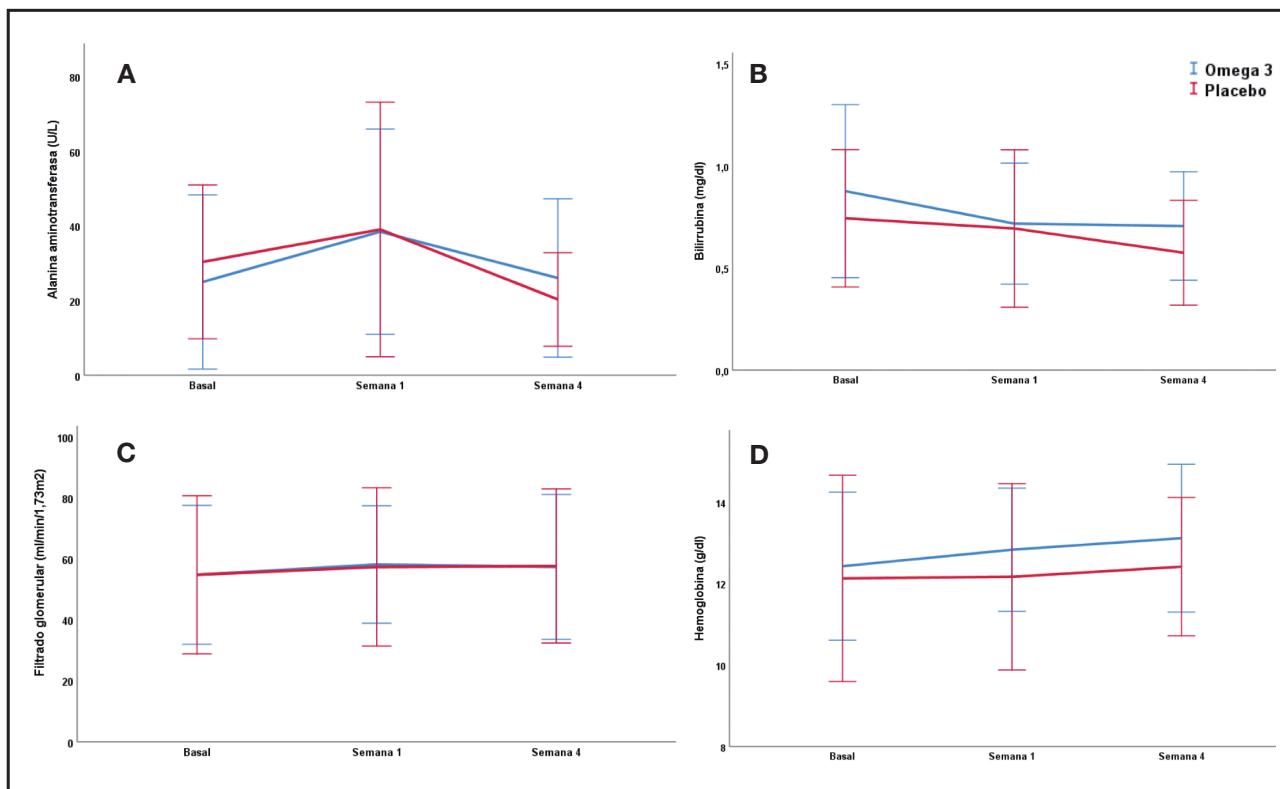
Dos pacientes presentaron diarrea en el grupo con omega-3 y 1 en el grupo de control ( $p = 0,45$ ). No se apreciaron diferencias entre los grupos en las variables de seguridad (Fig. 3).

## DISCUSIÓN

Según los resultados del presente estudio, la corrección de la concentración de albúmina sérica en los pacientes con ICA que

presentan hipoalbuminemia ocurre en las primeras 4 semanas de ingreso, a pesar de que el paciente presente una AI elevada y con independencia del uso de altas dosis de AGPI omega-3 como moduladores de la AI.

La hipoalbuminemia es frecuente en el paciente con ICA (2-4). Sin embargo, y a pesar de su impacto pronóstico (2-5), en la actualidad no existe ninguna recomendación específica para su manejo. Puesto que el tratamiento de la hipoalbuminemia ha de ser el de las causas que la producen (15), podríamos concluir que el tratamiento de la hipoalbuminemia en el paciente con ICA no ha de ser otro que el de la propia IC. Pero en la ICA, la hipoalbuminemia se atribuye a determinados aspectos ligados a la fisiopatología del síndrome, como la congestión (9)—bien por el incremento de la presión venosa, que favorece el paso de albúmina del espacio intra al extravascular, bien por pérdidas entéricas (9)— o la inflamación (4), pues determinadas citoquinas inhiben la síntesis hepática de albúmina e incrementan la permeabilidad vascular (7). De ahí el interés por determinar si la actuación concreta sobre alguno de estos aspectos podría tener algún beneficio adicional, con independencia del tratamiento estándar. Experiencias previas muestran que, en los pacientes con disfunción sistólica biventricular hospitalizados por descompensación, la hipoaluminemia atribuida a pérdidas entéricas por congestión queda corregida con la resolución del cuadro clínico (9). Aunque pueda resultar difícil destacar una causa última de hipoalbuminemia en el paciente



**Figura 3.**

Evolución de las variables de seguridad: concentraciones séricas de: alanina aminotransferasa ( $p$  de la interacción, 0,59) (A) y bilirrubina ( $p$  de la interacción, 0,55) (B). C. Filtado glomerular ( $p$  de la interacción, 0,99). D. Concentración de hemoglobina ( $p$  de la interacción, 0,59). Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

con ICA, en este estudio hemos querido resaltar la influencia al respecto de la inflamación (4) y valorar de qué modo su modulación podría influir en la recuperación de la albuminemia. Para ello seleccionamos a pacientes hospitalizados por ICA con hipoalbuminemia que presentaban, además, una AI elevada, estimada por la concentración de PCR, cuya síntesis hepática viene determinada principalmente por la IL-6 (12), una de las citoquinas más intensamente relacionadas con la fisiopatología del IC (10). Entre los mecanismos implicados en la activación inflamatoria del paciente con IC se han destacado tres: 1) el propio miocardio elabora citoquinas inflamatorias en respuesta a una sobrecarga de presión (25,26); 2) la congestión propicia la edematización de la pared intestinal, lo que a su vez favorece la translocación bacteriana con el subsiguiente incremento de endotoxinas (27); y 3) la hipoxia tisular (28). Los tres mecanismos se encuentran exacerbados durante la ICA, por lo que no resulta extraño que en este contexto clínico exista una activación inflamatoria intensa (4,14,29), ni que, en virtud de los mecanismos que la explican, esta pueda observarse tanto en pacientes con ICFer como en aquellos con ICFEc (29). Los AGPI omega-3 han demostrado presentar un efecto modulador de la AI en los pacientes con IC (17-19) y, además, presentan un buen perfil de seguridad a las dosis altas requeridas para conseguir este efecto (17-19). Sin embargo, según los resultados de este estudio, en el paciente con ICA, hipoalbuminemia y AI elevada, tanto la reducción de la

Al como la recuperación de la albuminemia son independientes de la administración de los AGPI omega-3.

En el grupo tratado con AGPI omega-3 la triglyceridemia mostró una tendencia decreciente (no significativa, probablemente por el tamaño muestral y por la incidencia de otros factores que afectan a ambos grupos, como cambios en la dieta durante el ingreso y tras el alta o la extensa prescripción de estatinas). Sin embargo, en el contexto clínico explorado no se ha evidenciado el efecto antiinflamatorio de los AGPI omega-3. En el paciente agudo, la AI se expresa de forma mucho más intensa que en el paciente crónico (17-19) con un régimen terapéutico estable. La mejoría del cuadro clínico agudo, manifestada en este estudio con la reducción significativa del NTproBNP en la primera semana, se acompaña de una pronunciada y significativa reducción de la PCR en el mismo período de tiempo (Fig. 2). Este efecto antiinflamatorio, alcanzado con el tratamiento de la IC, capaz de actuar sobre los mecanismos fisiopatológicos activadores de la inflamación en la IC (25-28), es tan potente en este contexto que ensombrece el efecto antiinflamatorio de los AGPI omega-3 hasta tal punto de hacerlo imperceptible.

Es cierto que hemos observado que la reducción de la AI antecede a la corrección de la albuminemia y es posible que la amortiguación de esta AI pueda jugar algún papel en la recuperación de la concentración de albúmina, pero, igualmente, este hecho ha de atribuirse, como hemos resaltado, al tratamiento de la propia IC, sin efecto antiinflamatorio adicional en este contexto de los AGPI omega-3.

La ausencia de efecto de la intervención en este contexto clínico nos ha permitido: 1) describir cómo evolucionan en el tiempo la AI, que desciende significativamente en una semana, y la hipoalbuminemia, que se corrige en las primeras 4 semanas; 2) atribuir tanto el incremento de la albuminemia como el descenso de la AI al tratamiento de la propia IC y a la mejoría del cuadro clínico, y 3) concluir que la hipoalbuminemia en el contexto de la ICA no requiere más tratamiento que el de la propia IC.

## CONCLUSIONES

La corrección de la hipoalbuminemia en el paciente con ICA ocurre en las primeras 4 semanas tras el ingreso hospitalario, incluso si presenta una AI elevada y con independencia de la adición de altas dosis de AGPI omega-3 como moduladores de la respuesta inflamatoria, por lo que este efecto, en este contexto clínico, ha de atribuirse al tratamiento de la propia IC. La disminución de la AI antecede a la corrección de la albuminemia y es posible, por tanto, que la modulación de aquella tenga alguna influencia en esta. A pesar de ello, la adición de AGPI omega-3 tampoco ha tenido ninguna influencia antiinflamatoria adicional en este contexto clínico, por lo que también la amortiguación de la AI detectada obedece al tratamiento de la IC.

Por tanto, en el contexto de la ICA, la hipoalbuminemia no requiere ningún tratamiento específico sino que este ha de ser el de la propia IC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Horwitz TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GC. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2008;155:883-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.11.043
- Liu M, Chan CP, Yan BP, Zhang Q, Lam YY, Li RJ, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012;14:39-44. DOI: 10.1093/europ/jhf154
- Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, Patvardhan E, Capodilupo R, Moore SA, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010;160:1149-55. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.09.004
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, Lopez-Ibañez MC, Anguita-Sánchez M, Gallego-de la Sacristana A, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality. *J Card Fail* 2014;20:350-8. DOI: 10.1016/j.cardfail.2014.01.016
- Arques S, Roux E, Stolidi P, Gelisse R, Ambrosi P. Usefulness of serum albumin and serum total cholesterol in the prediction of hospital death in older patients with severe, acute heart failure. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:502-8. DOI: 10.1016/j.acvd.2011.06.003
- Arques S, Ambrosi P, Gelisse R, Lucchini R, Habib G. Hypoalbuminemia in elderly patients with acute diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(4):712-6. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00758-7
- Ballmer PE. Causes and mechanisms of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001;20:271-3. DOI: 10.1054/clnu.2001.0439
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Anguita-Sánchez MP, Castillo-Domínguez JC, García-Fuertes D, Crespin-Crespin M, et al. Impact of malnutrition on long-term mortality in hospitalized patients with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:752-8. DOI: 10.1016/j.recesp.2011.03.009
- Battin DL, Ali S, Shahbaz AU, Massie JD, Munir A, Davis RC Jr, et al. Hypoalbuminemia and lymphocytopenia in patients with decompensated biventricular failure. *Am J Med Sci* 2010;339(1):31-5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3181bfcc83f
- Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1161-71. DOI: 10.1093/europ/jhf122
- Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005;112:1428-34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508465
- Baumann H, Gauldie J. Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med* 1990;7:147-59.
- Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055-9. DOI: 10.1161/01.CIR.103.16.2055
- Gopal DM, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Tang WWH, Methvin A, Smith AL, et al. Serum albumin concentration and heart failure risk The Health, Aging, and Body Composition Study. *Am Heart J* 2010;160:279-85. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.05.022
- Allison SP, Lobo DN, Stanga Z. The treatment of hypoalbuminaemia. *Clin Nutr* 2001;20:275-9. DOI: 10.1054/clnu.2001.0440
- Marangoni F, Poli A. Clinical pharmacology of n-3 polyunsaturated fatty acids: non-lipidic metabolic and hemodynamic effects in human patients. *Atherosclerosis Suppl* 2013;14:230-6. DOI: 10.1016/S1567-5688(13)70003-5
- Moerl D, Hammer A, Steiner S, Hutuleac R, Vonbank K, Berger R. Dose-dependent effects of omega-3-polyunsaturated fatty acids on systolic left ventricular function, endothelial function, and markers of inflammation in chronic heart failure of nonischemic origin: a double-blind, placebo-controlled, 3-arm study. *Am Heart J* 2011;161:915.e1-9. DOI: 10.1016/j.ahj.2011.02.011
- Moerl D, Berger R, Hammer A, Hutuleac R, Koppensteiner R, Kopp CW, et al. Dose-dependent decrease of platelet activation and tissue factor by omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with advanced chronic heart failure. *Thromb Haemost* 2011;106:457-65. DOI: 10.1160/TH-11-03-0169
- Nodari S, Triggiani M, Campia U, Manerba A, Milesi G, Cesana BM, et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(7):870-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.017
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-847.
- Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50. DOI: 10.1093/euroheartj/ehm037
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130(6):461-70. DOI: 10.7326/0003-4819-130-6-199903160-00002
- Guerra-Sánchez L, Martínez-Rincón C, Fresno-Flores M. Nutritional screening in heart failure patients: 5 methods review. *Nutr Hosp* 2015;31:890-9.
- Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medical product in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692-4. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x
- Kapadia SR, Oral H, Lee J, Nakano M, Taffet GE, Mann DL. Hemodynamic regulation of tumor necrosis factor-alpha gene and protein expression in adult feline myocardium. *Circ Res* 1997;81:187-95. DOI: 10.1161/01.RES.81.2.187
- Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, et al. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11. DOI: 10.1161/01.CIR.93.4.704
- Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)09286-1
- Hasper D, Hummel M, Kleber FX, Reindl I, Volk HD. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1998;19(5):761-5. DOI: 10.1053/euhj.1997.0858
- Bonilla-Palomas JL, Gamez-Lopez AL, Moreno-Conde M, López Ibáñez MC, Anguita Sánchez M, Gallego de la Sacristana López Serrano A, et al. Insuficiencia cardíaca aguda y actividad inflamatoria: ¿sólo incumbe a la función sistólica deprimida? *Rev Esp Cardiol* 2014;67(Supl 1):761.



## Trabajo Original

Nutrición artificial

### Patients with enteral nutrition at risk of refeeding syndrome show electrolyte abnormalities at admission in the Emergency Department

*Pacientes con nutrición enteral en riesgo de desarrollar síndrome de realimentación presentan trastornos electrolíticos al ingreso en el Servicio de Urgencias*

Raquel Stocker Pérsico<sup>1</sup> and Oellen Stuani Franzosi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Medical Sciences, Endocrinology. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil.

<sup>2</sup>Nutrition and Dietetics Division. Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil

#### Abstract

**Introduction:** refeeding syndrome (RFS) is a metabolic complication in the initial phase of nutritional therapy (NT). Studies evaluating electrolyte abnormalities among patients at risk for RFS undergoing NT in the Emergency Department (ED) are scarce.

**Objective:** to explore the occurrence of electrolyte abnormalities among patients at risk for RFS with enteral nutrition admitted to the ED.

**Material and methods:** a retrospective cohort study that evaluated 440 adult patients undergoing NT, admitted to the ED of a public tertiary teaching hospital regarding RFS risk. Additional eligibility criteria included nutritional assessment by registered dietitians and at least one dose of an electrolyte (sodium, potassium, magnesium, phosphate, calcium) ordered by physicians. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Results:** RFS risk criteria identified 83 (18.9 %) (65.1 % elderly, aged  $64.2 \pm 11.6$  years,  $65.1\%$  male; body mass index,  $17.3 \pm 3.5$  kg/m<sup>2</sup>) patients at risk, of which 25 (30.1 %) had phosphorus, 48 (57.8 %) magnesium, and 60 (72.3 %) calcium dosages within the first week. All patients at risk for RFS had potassium and sodium evaluations. In those patients were serum levels were checked, hypophosphatemia was identified in 10 (40.0 %), hypomagnesemia in 12 (25.0 %) and hypokalemia in 13 (15.7 %) patients. Almost half of phosphorus assessments resulted from advice by registered dietitians to the staff.

**Conclusion:** electrolyte evaluation was not ordered in all at-risk patients on NT. Despite the small sample, hypophosphatemia was a very common condition among this group. This study highlights the importance of RFS risk screening awareness among NT patients, and the important role of registered dietitians in this context. Larger sample studies are needed to confirm these results.

#### Resumen

**Introducción:** el síndrome de realimentación (SR) es una complicación metabólica de la fase inicial del soporte nutricional (SN). Los estudios que evalúan trastornos electrolíticos en pacientes con riesgo de desarrollar SR y sometidos a NT en el servicio de Urgencias (SU) son escasos.

**Objetivo:** explorar la aparición de trastornos electrolíticos en pacientes con riesgo de desarrollar SR con nutrición enteral, ingresados en Urgencias.

**Material y método:** cohorte retrospectiva que evaluó 440 pacientes adultos con SN ingresados en el SU en cuanto al riesgo de desarrollar SR. Los criterios de elegibilidad fueron una evaluación nutricional por dietistas y al menos una dosis de un electrólito (sodio, potasio, magnesio, fosfato, calcio) a petición de los médicos.

**Resultados:** se identificaron 83 (18,9 %) pacientes con riesgo (65,1 % ancianos, edad de  $64,2 \pm 11,6$  años, 65,1 % de varones; índice de masa corporal,  $17,3 \pm 3,5$  kg/m<sup>2</sup>), de los que 25 (30,1 %) habían recibido dosis de fósforo, 48 (57,8 %) magnesio y 60 (72,3 %) calcio. Todos los pacientes tenían evaluaciones de potasio y sodio. Entre los pacientes en los que se midieron niveles séricos, se encontró hipofosfatemia en 10 (40,0 %), hipomagnesemia en 12 (25,0 %) e hipopotasemia en 13 (15,7 %). Aproximadamente, la mitad de las evaluaciones de fósforo se llevaron a cabo por consejo de los nutricionistas al personal médico.

**Conclusión:** no se ordenó la evaluación de electrólitos en todos los pacientes con riesgo de SR en SN. A pesar de la pequeña muestra, la hipofosfatemia fue una condición muy común en este grupo. Este estudio destaca la importancia de la concienciación sobre el cribado del riesgo de SR en los pacientes con SN y el importante papel de los nutricionistas en este contexto. Se necesitan estudios con muestras grandes para confirmar estos resultados.

#### Palabras clave:

Terapia nutricional. Soporte nutricional. Síndrome de realimentación. Urgencias. Hipofosfatemia. Desnutrición.

Received: 16/01/2021 • Accepted: 16/06/2021

*Financial disclosure: Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos (Fipe) – Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).*

*Conflicts of interest disclosure: none declared.*

*Author agreement: all authors declare their agreement with the information presented in this article.*

Pérsico RS, Franzosi OS. Patients with enteral nutrition at risk of refeeding syndrome show electrolyte abnormalities at admission in the Emergency Department. Nutr Hosp 2021;38(5):897-902

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03500>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Raquel Stocker Pérsico. Postgraduate Program in Medical Sciences, Endocrinology. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Ramiro Barcelos, 2400, 2nd floor. Santa Cecília. 90035-003 Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brazil  
e-mail: [raquelpersico8@gmail.com](mailto:raquelpersico8@gmail.com)

## INTRODUCTION

Refeeding syndrome (RFS) consists of metabolic changes that can occur on the reintroduction of nutrition in those who are malnourished or starved or in fasting state periods, and its occurrence mostly happens within the first 72 hours of nutritional therapy (NT) onset (1). It is characterized by an imbalance of electrolytes, mainly phosphate, potassium, magnesium, and calcium, and by vitamin disturbances, which can lead to impaired organ functioning (2,3). Data from the literature suggest a tendency to high mortality in this population, especially among malnourished, older, HIV, and critically ill patients (2,4,5).

RFS incidence largely ranges from 0 % to 80 % according to the definition used and the population studied (2). Clinical, biochemical, and nutritional criteria allow early identification of the risk for RFS, and considering that electrolyte shifts occur in the first 3 days after NT initiation, it is recommended to monitor electrolytes during this period (1,3,4,6). This metabolic condition should be screened and monitored closely, although some studies have suggested that health professionals may be unaware of RFS (3,7).

A slow initiation and titration of NT calories, correction of phosphate and other electrolyte imbalances, and thiamine supplementation represent the first steps in the appropriate treatment of RFS (3,4,8,9). Registered dietitians rely on physicians to order and monitor electrolytes, and to prescribe vitamins and electrolytes supplementation during NT.

Considering that enteral nutrition is a known risk factor for RFS, and that the Emergency Department (ED) is often the entryway into tertiary health services, our aim was to explore the occurrence of electrolyte disturbances in patients at risk for RFS with enteral nutrition who are admitted to the ED.

## MATERIAL AND METHODS

### STUDY POPULATION AND SAMPLE

This retrospective cohort study explored the medical records of adult patients undergoing enteral nutrition (exclusive or combined with oral feeding), admitted to the ED of a public tertiary teaching hospital from December 2017 to November 2018.

Patients could be already undergoing or initiating enteral nutrition in the ED. Additional inclusion criteria consisted of a nutritional assessment by a registered dietitian and at least one dosage of any of the following electrolytes — sodium, potassium, magnesium, calcium, or phosphorus — during ED hospitalization. Patients were excluded due to insufficient anthropometric and biochemical data, presence of cerebral palsy (NT chronically prescribed) or hospitalization < 24 hours. Considering the profile of the ED evaluated, that only rarely attends to patients undergoing parenteral nutrition, this subset of nutrition therapy was not evaluated in this study. The follow-up was done until hospital death or hospital discharge.

## VARIABLES

Clinical and socio-demographic data were collected from the patients' medical records and consisted of age, sex, ethnicity, Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA) score, comorbidities, and admission diagnosis (10). The risk of RFS was identified according to institutional protocols for enteral nutrition, starting and advancing based on NICE guidelines (Fig. 1). After nutritional assessment and during enteral nutrition implementation, registered dietitians suggested electrolyte monitoring through electronic records. All biochemical assessments were ordered by ED physicians.

Electrolyte data were extracted from electronic records and included: sodium, potassium, magnesium, calcium, phosphorus, and albumin. The lower electrolyte cutoff values were: sodium < 136 mEq/L, potassium < 3.5 mEq/L, magnesium < 2.6 mg/dL, calcium < 8.8 mg/dL, and phosphorus < 2.5 mg/dL. Severe hypophosphatemia (HP) was classified when phosphorus < 1.5 mg/dL, moderate HP when 1.5 to 2.2 mg/dL, and mild HP when 2.2 to 2.4 mg/dL. Hypoalbuminemia was considered when albumin < 3.5 g/dl. Information regarding clinical outcomes consisted of ED and in-hospital length of stay (LOS) and mortality.

Given the retrospective observational nature of this study, nutritional protocols were not modified. All patients undergoing NT admitted to the ED were evaluated by registered dietitians and had anthropometric data measured or estimated (weight, height, and nutritional history) and recorded in electronic records. Body weight was measured with hospital light clothing and no shoes using a digital weighing scale balance (Líder®) to the nearest 0.1 kg, and height with a stadiometer (Líder®) accurate to 0.1 cm.

<b>The patient has one or more of the following:</b>
– BMI less than 16 kg/m <sup>2</sup>
– Unintentional weight loss greater than 15 % within the previous 3-6 months
– Very little nutritional intake for longer than 10 days
– Low levels of potassium, phosphate or magnesium prior to feeding
<b>Or the patient has two or more of the following:</b>
– BMI less than 18 kg/m <sup>2</sup>
– Unintentional weight loss greater than 10 % within the previous 3-6 months
– Very little nutritional intake for longer than 5 days
– A history of alcohol abuse or drugs including insulin, chemotherapy, antacids or diuretics (interpret with caution)
<b>The patient has either of the following:</b>
– BMI less than 14 kg/m <sup>2</sup>
– Negligible intake for greater than 15 days

**Figure 1.**

Criteria for risk of refeeding syndrome according to NICE. (BMI: body mass index).

When anthropometric data were not possible to be measured, equations were used to predict body weight and height (11,12). For this study's purpose, the nutritional data that were extracted consisted of weight (kg), height (cm), history of unintentional weight loss and nutritional intake reduction, and oral intake during ED hospitalization. Body mass index (BMI) was calculated (weight / [height]<sup>2</sup>) and classified according to age (13).

## STATISTICAL ANALYSIS

Sample size was estimated based on an incidence of HP at 31.5 % in patients undergoing NT according to López et al. (2017), with an alpha value of 0.05 and a power of 80 %, which resulted in 83 patients (15). The Shapiro-Wilk test was used to evaluate the distribution of the variables. Normal distribution variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation, and non-normal distribution variables as median (P25-P75). For nominal variables, absolute and relative frequencies were expressed (n [%]). To compare means and medians, the independent samples t-test and Wilcoxon-Mann-Whitney test were used, respectively. Missing data were addressed with exclusion cases. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The statistical analysis was performed using the SPSS version 25 package.

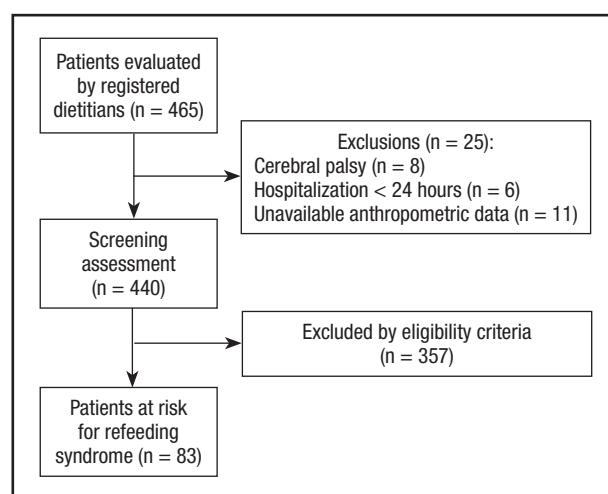
## ETHICS

This study was conducted according to the Declaration of Helsinki guidelines, and all procedures involving patients were approved by the institutional ethics committee (#18 – 0285). The authors signed an agreement to preserve patient and staff anonymity as related to the use of these data. The STROBE statement was used to organize and report the results (14).

## RESULTS

Over the study period 465 patients received NT and were evaluated by registered dietitians. After exclusions (6 due to < 24 hours of hospitalization; 11 due to incomplete medical records, and 8 due to cerebral palsy), 440 patients were evaluated, as shown in the flowchart of study inclusion in figure 2. RFS risk criteria were applied and identified 83 (18.9 %) patients at risk (65.1 % elderly,  $64.2 \pm 11.6$  years, 65.1 % male; BMI,  $17.3 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ ; 22 (26.5 %) in-hospital mortality cases). The patients' socio-demographic, clinical, and nutritional characteristics are described in table I.

According to the NICE (1) RFS risk criteria, 36 (43.4 %) patients had BMI < 16 kg/m<sup>2</sup>, 33 (39.8 %) unintentional weight loss greater than 15 % within the previous 3 to 6 months, 2 (2.4 %) very little nutritional intake for more than 10 days, and 13 (15.7 %) low electrolyte levels prior to feeding initiation. Moreover, 27 (32.5 %) had BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>, 20 (24.1 %) unintentional weight loss greater than 10 % within the previous 3 to 6 months, 34 (41 %) very little nutritional intake for longer than 5 days, and 14 (16.9 %)



**Figure 2.**

Flowchart of study inclusion.

**Table I.** Patient socio-demographic and clinical characteristics (n = 83)

Characteristics	Values
Age, yrs	$64.2 \pm 11.6$
Sex, male, n (%)	54 (65.1)
Ethnicity, n (%)	
White	66 (79.5)
Black	12 (14.5)
Other	5 (6.0)
Admission diagnosis, n (%)	
Respiratory	32 (38.6)
Gastrointestinal	28 (33.7)
Neurological	10 (12.0)
Cardiovascular	3 (3.6)
Renal	3 (3.6)
Other	7 (8.4)
qSOFA $\geq 2$ criteria, n (%)*	24 (32.0)
Weight (kg)	$47.3 \pm 11.8$
BMI, $\text{kg/m}^2$	$17.3 \pm 3.5$
Overweight ( $\geq 25.00$ )	2 (2.4)
Normal (18.5 to 24.99)	22 (26.5)
Mild underweight (17 to 18.49)	13 (15.7)
Moderate underweight (16 to 16.99)	13 (15.7)
Severe underweight ( $< 16.00$ )	33 (39.8)
Albumin, mg/dL	$3.05 \pm 0.59$
Intravenous glucose solutions, n (%)	45 (54.2)
LOS in ED, d	$5.9 \pm 2.9$
LOS in Hospital, d	12 (7-18)

BMI: body mass index; ED: emergency department; LOS: length of stay; qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment. Data expressed as n (%); mean  $\pm$  SD; median (P25-P75). \*Patients with two or more qSOFA criteria (n = 75).

**Table II.** Biochemical characteristics of patients during the first week of hospitalization

Eletrolytes	Electrolyte assessment within the first 7 days, n (%)	Biochemical alterations, n (%)	Lowest serum levels of biochemical alterations
Phosphorus, mg/dL	25 (30.1)	10 (40.0)	1.49 ± 0.66
Magnesium, mg/dL	48 (57.8)	12 (25.0)	1.38 ± 0.12
Potassium, mEq/L	83 (100.0)	13 (15.7)	3.06 ± 0.23
Sodium, mEq/L	83 (100.0)	46 (55.4)	132 ± 2.9
Calcium, mg/dL	60 (72.3)	38 (63.3)	8.12 ± 0.38

Data expressed as n (%); mean ± SD.

**Table III.** Comparison between the hypophosphatemia (HP) and non-hypophosphatemia (non-HP) groups

Characteristics	HP group (n = 10)	Non-HP group (n = 15)	p-value
Age, years	67 ± 8	62 ± 12	ns
BMI, kg/m <sup>2</sup>	17.4 ± 3.8	15.5 ± 3.2	ns
Albumin, g/dl	2.8 ± 0.4	3.0 ± 0.5	ns
qSOFA ≥ 2 criteria, n (%)*	3 (33.3)	3 (21.4)	ns
LOS at ED, d	5 ± 2	7 ± 3	ns
LOS in hospital, d	13 (10-27)	15 (12-24)	ns

BMI: body mass index; ED: emergency department; LOS: length of stay; qSOFA: Quick Sequential Organ Failure Assessment. Data expressed as n (%); mean ± SD; median (P25-P75). \*Evaluation by qSOFA in the HP group (n = 9) and non-HP group (n = 14).

a history of alcohol abuse or medication use including insulin, chemotherapy, antacids, or diuretics.

In the overall sample, 44 (53 %) patients were already undergoing enteral nutrition prior to entering the ED, and the others started at the time of admission. The patients' biochemical characteristics in the first week of hospitalization are presented in Table II. Phosphorus alteration was observed in 10 (40.0 %), on which 4 (40.0 %) were classified as severe HP, 4 (40.0 %) as moderate HP, and 2 (20.0 %) as mild HP. Albumin was evaluated in 47 (56.6 %) patients and hypoalbuminemia was present in 34 (72.3 %) individuals. Of electrolyte assessments 42.2 % resulted from advice by registered dietitians to the staff.

Comparing the HP and non-HP groups no differences were observed in relation to age, BMI, albumin serum levels, ED, and hospital LOS. Malnutrition was more prevalent among non-HP subjects (14 (93.3 %) than in the HP group 6 (60.0 %) (Table III). A tendency to higher mortality in the HP group compared to the non-HP group was identified (3 [30.0 %] vs. 2 [13.3 %]), although it was not statistically significant. Regarding suspected infection screening, a qSOFA score ≥ 2 was observed in 24 (32.0 %) patients. Analyzing those with phosphorus dosing, the ones with a qSOFA ≥ 2 had more HP when compared to those with a qSOFA < 2 (3 [50.0 %] vs. 6 [35.3 %]).

When comparing the results by age group, the mean ages of the elderly and adults were 70.4 ± 8.2 vs 52.5 ± 7.2 years

(p < 0.001); unintentional weight loss in the last 3 to 6 months was present in 52 (96.3 %) vs 27 (93.1 %) patients, with actual body weight being 46.2 ± 10.7 vs 49.4 ± 13.6 kg, unintentional weight loss 14.6 (10.2 to 26.5) vs 15.3 (8.6 to 27.6) % and BMI 17.3 ± 3.5 vs 17.2 ± 3.6 kg/m<sup>2</sup>, of which 22 (40.7 %) vs 11 (37.9 %) were severely malnourished, respectively. Median ED LOS was 5.0 (3.0 to 6.5) vs 6.0 (5.0 to 8.0) days, and in-hospital LOS was 12.0 (6.0 to 21.3) vs 12.0 (8.5 to 16.0) days. A statistically significant difference in ED LOS was observed, it being lower in the elderly group (p = 0.026).

During the first week after admission both the elderly and adults showed, respectively, altered serum levels of sodium (30 [55.6 %] vs 16 [55.2 %]), potassium (11 [20.4 %] vs 2 [6.9 %]), magnesium (9 [30.0 %] vs 3 [16.7 %]), phosphorus (8 [44.4 %] vs 2 [28.6 %]), calcium (24 [60.0 %] vs 14 [70.0 %]), and albumin (24 [77.4 %] vs 10 [34.5 %]), but no statistical significance was observed.

## DISCUSSION

Almost one fifth of patients on NT admitted to the ED were identified as at risk for RFS. HP was identified as a very common condition, despite the small size of the sample analyzed. In spite of their key role in the management of RFS, phosphorus and

magnesium tests were ordered in only one third and two thirds of at-risk patients, respectively, which suggests awareness is low among ED staffers regarding this condition, even after receiving advice by a registered dietitian.

NICE guidelines suggest criteria for the identification of patients at risk of RFS. RFS definitions are wide-ranging, and some studies only rely on electrolyte disturbances, considering phosphorus values a major criteria for RFS when decreases from baseline > 30 % or levels < 0.60 mmol/L are identified (1,3,4,6,8,9). In our sample, 18.9 % of patients were considered to be at risk for RFS. In contrast, a study found about 54 % of internal medicine patients were at risk for developing RFS, of which 14 % actually developed the syndrome based on phosphorus levels (16). Another study with patients receiving enteral nutrition showed that 51.9 % of patients were at risk of RFS (15). Pourhassan et al. (2017) demonstrated that 239 (69.9 %) of their older inpatients were at risk for RFS by applying the NICE criteria, and 51 (14.9 %) had HP as a hallmark of RFS (17).

López et al. (2017) evaluated hospitalized patients with enteral feeding and found a high HP incidence of 31.5 % with severe HP at 1.1 %; however, around 51 % of patients were at risk of developing RFS, whereas in our sample of at-risk patients about 10 (40 %) developed HP, and 4 (40 %) developed severe HP (15). Another study that evaluated 2307 elderly inpatients identified HP in 14.1 %, and severe HP in 4.1 %; and when the HP group was compared to the non-HP group, the former received significantly more enteral feeding: 39.7 % vs 12.8 % ( $p < 0.0001$ ) (18). Parenteral nutrition seems to be a risk factor for RFS (4,8). A study analyzed the risk of RFS in patients receiving parenteral nutrition and identified 30.0 % of HP and 27.5 % of hypokalemia and hypomagnesemia (19).

Sepsis is a known risk factor for RFS, and in the study of Kagansky et al. (2005) elderly patients with HP had a threefold higher presence of sepsis than patients without HP (33.2 % vs 11.7 %,  $p < 0.0001$ ), respectively (18). Nevertheless, the presence of sepsis or infection was similar between internal medicine patients with and without risk of RFS (16). In our study, 32.0 % of patients had a positive qSOFA screening score and the presence of HP showed a tendency to be higher in those patients.

Studies suggest that RFS contributes to higher mortality especially in specific populations (2,4,5). The overall mortality in our study was 22 (26.5 %). Due to our small sample we did not perform an adjusted analysis. Kagansky et al. (2005) identified that older patients with HP showed a threefold increased mortality when compared to non-HP patients, but HP was not an independent risk factor for mortality (18).

After a RFS diagnosis one of the management steps to reduce clinical outcomes is to reduce calorie intake (6). A single-blinded controlled trial in critically ill adults showed that caloric restriction, compared to standard treatment, during the management of RFS contributed to increase overall survival time ( $48.9 \pm 1.46$  vs  $53.65 \pm 0.97$ ,  $p = 0.002$ ), respectively (20). In a similar way, a study showed that patients at RFS risk who received < 50 % of their caloric target had a reduced 6-month mortality rate when compared to standard practice (21). We agree that this is an

important piece of data to consider when analyzing clinical outcomes, but we did not evaluate such data considering the primary outcome of this study.

It is recommended that patients at risk for refeeding syndrome have electrolyte assessments, preferably within the first 72 hours after NT onset (3,4,6,8,9). Despite the prevalence of RFS risk, Janssen et al. (2019) demonstrated that physicians and fifth-year medical students are unaware of RFS, when only 14 % ( $n = 40$ ) of them were able to correctly diagnose a case vignette of RFS (7). This low awareness about RFS may have contributed to the reduced phosphorus and magnesium assessments seen in the first week after admission in the ED.

To our knowledge, this is the first study to specifically evaluate RFS in patients undergoing enteral nutrition admitted to an ED; despite this fact, we have some limitations. We tried to be as pragmatic as possible in evaluating the awareness of this condition and assessing the existing data regarding biochemical monitoring in patient records. As a result of this, we had the limitation of having a small sample of patients with electrolyte measures, specifically phosphorus evaluations (1). Also, we were not able to perform a multivariate analysis for clinical outcomes due to sampling issues regarding the exclusions of missing data (biochemical characteristics) (2). We did not analyze NT protein-calorie adequacy during the first week after admission to the ED due to a lack of NT data in the patients' electronic records (NT data were registered in printed forms not consulted in the present study) (3). Additionally, phosphorus testing on a day-by-day basis was not possible due to a low frequency of assessments (4). Due to the ED profile, in which patients undergoing parenteral nutrition are rarely attended to, this subset of nutrition therapy was not evaluated in this study. Despite these limitations, we believe that our results reflect the local ED reality, but possibly fail to achieve external generalization because of a loss of statistical power due to missing data.

## CONCLUSION

Electrolyte assessments were not ordered in all patients at risk for RFS on NT. Almost half of phosphorus assessments resulted from advice by registered dietitians. HP was a very common condition among at-risk patients undergoing NT at the ED. This study highlights the importance of RFS risk screening awareness concerning NT patients, and the important role of registered dietitians in this context. Large-sample studies are needed to confirm and to expand the potential for generalization of our results.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

R.S.P and O.S.F equally contributed to the conception, design, acquisition, analysis, and interpretation of the study. R.S.P and O.S.F drafted the manuscript and critically revised it. Both authors gave their final approval and agreed to be fully accountable for ensuring the integrity and accuracy of this work.

## REFERENCES

---

1. National Collaborating Centre for Acute Care (UK). Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. NICE 2017.
2. Friedli N, Stanga Z, Sobotka L, Culkin A, Kondrup J, Laviano A, et al. Revisiting the refeeding syndrome: Results of a systematic review. *Nutrition* 2017;35:151-60. DOI: 10.1016/j.nut.2016.05.016
3. Friedli N, Odermatt J, Reber E, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome: update and clinical advice for prevention, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Gastroenterology* 2019;36(2):136-40. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000605
4. Friedli N, Stanga Z, Culkin A, Crook M, Laviano A, Sobotka L, et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: An evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition* 2018;47:13-20. DOI: 10.1016/j.nut.2017.09.007
5. Friedli N, Baumann J, Hummel R, Kloster M, Odermatt J, Fehr R, et al. Refeeding syndrome is associated with increased mortality in malnourished medical inpatients: Secondary analysis of a randomized trial. *Medicine* 2020;99(1):1-9. DOI: 10.1097/MD.00000000000018506
6. Silva JSV, Seres DS, Sabino K, Adams SC, Berdahl GJ, City SW, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome. *Nutrition in Clinical Practice* 2020;35(2):178-95. DOI: 10.1002/ncp.10474
7. Janssen G, Pourhassan M, Lenzen-Großmelinghaus R, Jäger M, Schäfer R, Spamer C, et al. The Refeeding Syndrome revisited: you can only diagnose what you know. *Eur J Clin Nutr* 2019;73(11):1458-63. DOI: 10.1038/s41430-019-0441-x
8. Aubry E, Friedli N, Schuetz P, Stanga Z. Refeeding syndrome in the frail elderly population: prevention, diagnosis and management. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2018;11:255-64. DOI: 10.2147/CEG.S136429
9. Reber E, Friedli N, Vasiloglou MF, Schuetz P, Stanga Z. Management of Refeeding Syndrome in Medical Inpatients. *J Clin Med* 2019;8(12):2202. DOI: 10.3390/jcm8122202
10. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315(8):801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
11. Chumlea WM, Guo S, Roche AF, Steinbaugh ML. Prediction of Body Weight for the Nonambulatory Elderly from Anthropometry. *J Am Diet Assoc* 1988;88:564-8.
12. Chumlea WMC, Guo SS, Steinbaugh ML. Prediction of stature from knee height for black and white adults and children with application to mobility-impaired or handicapped persons. *J Am Diet Assoc* 1994;94(12):1385-91. DOI: 10.1016/0002-8223(94)92540-2
13. WHO. Body Mass Index - BMI. World Health Organization. [Accessed 09 July, 2019]. Available in: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
14. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandebroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *International Journal of Surgery* 2014;12(12):1495-9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013
15. López MTF, Márquez ÁMG, Vázquez LC, Urrutia SA, Alonso MLB, Luis MTR, et al. Incidence of hypophosphatemia in not critically ill patients with enteral feeding. *Nutr Hosp* 2017;34(4):761-6. DOI: 10.20960/nh.615
16. Kraaijenbrink BVC, Lambers WM, Mathus-Vliegen EMH, Siegert CEH. Incidence of refeeding syndrome in internal medicine patients. *Neth J Med* 2016;74(3):116-21.
17. Pourhassan M, Cuvelier I, Gehrke I, Marburguer C, Modreker MK, Volkert D, et al. Risk factors of refeeding syndrome in malnourished older hospitalized patients. *Clinical Nutrition* 2018;37(4):1354-9. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.008
18. Kagansky N, Levy S, Koren-Morag N, Berger D, Knobler H. Hypophosphataemia in old patients is associated with the refeeding syndrome and reduced survival. *J Intern Med* 2005;257:461-8. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2005.01457.x
19. Pantoja F, Fragkos KC, Patel PS, Keane N, Samaan MA, Barnova I, et al. Refeeding syndrome in adults receiving total parenteral nutrition: An audit of practice at a tertiary UK centre. *Clinical Nutrition* 2018;1-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.967
20. Doig GS, Simpson F, Heighes PT, Bellomo R, Chesher D, Caterson ID, et al. Restricted versus continued standard caloric intake during the management of refeeding syndrome in critically ill adults: a randomised , parallel-group, multicentre, single-blind controlled trial. *Lancet* 2015;2600(15):1-10. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00418-X
21. Olthof LE, Koekkoek WACK, Setten C Van, Kars JCN, Blokland D Van, Zanten ARH Van. Impact of caloric intake in critically ill patients with, and without, refeeding syndrome: A retrospective study. *Clinical Nutrition* 2018;37:1609-17. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.08.001



## Trabajo Original

Nutrición artificial

### Concordancia entre observadores en la aplicación de la lista de verificación para la administración segura de la nutrición enteral

*Interobserver agreement in using a checklist for the safe administration of enteral nutrition*

Stella Marys Rigatti Silva<sup>1,2</sup>, Ana Paula Almeida Corrêa<sup>1,2</sup>, Michelle Dornelles Santarém<sup>1,3</sup>, Michelli Cristina Silva de Assis<sup>1</sup> y Mariur Gomes Beghetto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (PPGENF/UFRGS). Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil. <sup>3</sup>Escola de Enfermagem da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (EENF/UFRGS). Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil

#### Resumen

**Objetivo:** describir una evaluación de la concordancia entre observadores en el uso de una lista de verificación en la atención a pacientes con sonda nasoenteral (SNE) como premisa de la recogida de datos.

**Método:** este estudio de fiabilidad se realizó en 2018 en un hospital brasileño, antes de la recogida de datos para un ensayo clínico abierto. Ocho observadores independientes, previamente capacitados y “cegados” con respecto a las evaluaciones de los demás, evaluaron a pacientes con SNE por medio de una lista de comprobación de 25 elementos. Los datos obtenidos por estos asistentes de investigación (AI) se compararon con los obtenidos por una enfermera experimentada. Se midió la concordancia mediante los coeficientes kappa y PABAK.

**Resultados:** se realizaron 451 observaciones por pares. Considerando la totalidad de los elementos, hubo una concordancia casi perfecta ( $k > 0,80$ ) en todos los pares de observación (enfermera vs. cada AI): AI 1 ( $k = 0,91$ ; IC 95 % = 0,89-0,93); AI 2 ( $k = 0,83$ ; IC 95 % = 0,80-0,85); AI 3 ( $k = 0,92$ ; IC 95 % = 0,90-0,94); AI 4 ( $k = 0,83$ ; IC 95 % = 0,80-0,86); AI 5 ( $k = 0,94$ ; IC 95 % = 0,92-0,96); AI 6 ( $k = 0,94$ ; IC 95 % = 0,92-0,96); AI 7 ( $k = 0,96$ ; IC 95 % = 0,95-0,98); AI 8 ( $k = 0,73$ ; IC 95 % = 0,70-0,77). Se identificó un menor número de concordancia en los elementos individuales y en determinados AI. La recapacitación y supervisión de los AI mejoró su desempeño y la concordancia entre observadores.

**Conclusión:** la evaluación de la concordancia entre observadores resultó fundamental para asegurar la fiabilidad de la recogida de datos y, por consiguiente, evitar sesgos de medición en los estudios clínicos de enfermería.

#### Abstract

**Objective:** to describe an evaluation of interobserver agreement in the use of a checklist related to the use of nasoenteral tube (NSS) as a presupposition for quality in obtaining data.

**Method:** a methodological study conducted in 2018 in a Brazilian hospital, preceding the data collection of an open-label clinical trial. Independent observers, blinded to the evaluation of their peers, evaluated patients with NSS through a 25-item checklist. The data collected by eight previously trained research assistants (RA) were compared to those obtained by an experienced nurse (reference standard). Agreement was measured using the kappa coefficient and PABAK.

**Results:** a total of 451 observations were made in pairs. Considering the total items on the checklist there was almost perfect agreement ( $k > 0.80$ ) in all observation pairs (nurse vs. each RA): RA 1 ( $k = 0.91$ ; 95 % CI = 0.89-0.93); RA 2 ( $k = 0.83$ ; 95 % CI = 0.80-0.85); RA 3 ( $k = 0.92$ ; 95 % CI = 0.90-0.94); RA 4 ( $k = 0.83$ ; 95 % CI = 0.80-0.86); RA 5 ( $k = 0.94$ ; 95 % CI = 0.92-0.96); RA 6 ( $k = 0.94$ ; 95 % CI = 0.92-0.96); RA 7 ( $k = 0.96$ ; 95 % CI = 0.95-0.98); RA 8 ( $k = 0.73$ ; 95 % CI = 0.70-0.77). However, for isolated items, and in specific RAs, there were fair agreements, unacceptable to effectively collect data from a clinical trial. Retraining and supervision of RAs were able to improve agreement between observers.

**Conclusion:** an evaluation of interobserver agreement proved to be fundamental to ensure the reliability of data collection and, therefore, to avoid measurement biases.

**Keywords:**

Data accuracy.  
Observer variation.  
Enteral nutrition.  
Nursing care.

Recibido: 15/02/2021 • Aceptado: 17/05/2021

Financiación: el estudio contó con el apoyo del Fondo de Incentivos a la Investigación del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPe/HCPA) para la financiación parcial del proyecto.

Conflictos de intereses: los autores informan de la ausencia de cualquier tipo de conflicto de intereses.

Silva SMR, Corrêa APA, Santarém MD, Assis MCS, Beghetto MG. Concordancia entre observadores en la aplicación de la lista de verificación para la administración segura de la nutrición enteral. Nutr Hosp 2021;38(5):903-910

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03578>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

Correspondencia:

Stella Marys Rigatti Silva. Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Centro de Investigación Clínica, Edificio 21. R. Ramiro Barcelos, 2350 - Santa Cecilia. 90035-007 Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Brasil  
e-mail: stellamsilva@hcpa.edu.br

## INTRODUCCIÓN

La utilización de prácticas seguras puede ayudar a minimizar los eventos adversos asociados a la terapia de nutrición enteral (TNE). Los profesionales de enfermería, responsables de la administración y la supervisión de la TNE (1), garantizan su calidad mediante el cumplimiento de las buenas prácticas y las recomendaciones de las directrices del área.

La búsqueda de estrategias que favorezcan el cumplimiento y la adhesión de los profesionales a las buenas prácticas sigue siendo un desafío para las instituciones hospitalarias. Para mejorar esas actitudes, la inserción de una lista de verificación resultó prometedora para el paciente quirúrgico. Alpendre y sus colegas (2) demostraron, con la validación de la Lista de Seguridad Quirúrgica Pre y Postoperatoria, que esa es una estrategia para promover la seguridad del paciente, evidenciando la importancia de esta herramienta para cambiar el comportamiento de los profesionales de la salud.

En lo que se refiere a la TNE, ningún estudio ha evaluado el uso de una lista de control para la administración segura a través de la SNE. Se sabe que, para la aplicación de los instrumentos, la evaluación de la concordancia entre observadores es un paso que permite establecer su reproducibilidad (3).

Especificamente en la esfera de la nutrición, la evaluación de la concordancia se utiliza para comparar los métodos de evaluación nutricional, los estudios de hábitos alimentarios y la antropometría (4,5). Sin embargo, hay pocos estudios (6,7) que evalúen el consenso entre observadores desde la perspectiva de la seguridad del paciente en el uso de la TNE.

Un estudio realizado por enfermeras (6) evaluó el consenso entre la aceptación comunicada por los pacientes adultos usuarios de la TNE y los registros realizados por las profesionales en las historias clínicas. Se observó que la concordancia entre los informes de los pacientes y los registros de las enfermeras se consideraba de débil a moderada ( $\kappa = 0,45$ ) (6). Otro estudio de concordancia (7) tenía por objeto evaluar el consenso entre el uso de una prueba de auscultación y los rayos X para detectar la posición de la sonda nasoenteral (SNE) (7). Dos enfermeras realizaron la auscultación y dieron su opinión sobre la posición anatómica de la sonda. Hubo una débil concordancia entre las enfermeras ( $PABAK = 0,054$ ;  $p = 0,103$ ). Además, la concordancia entre los métodos (auscultación y rayos X) era también muy débil para ambas enfermeras ( $PABAK = 0,188$ ;  $p = 0,111$  y  $PABAK = 0,128$ ;  $p = 0,107$ ) (7).

De hecho, en el ámbito de la TNE se necesita realizar estudios que permitan evaluar las prácticas asistenciales que afectan a la seguridad de los pacientes. Así pues, el objetivo de este estudio fue describir la evaluación de la concordancia entre observadores en la aplicación de una lista de control sobre la atención de los pacientes que utilizan TNE.

## MÉTODO

Se trata de un estudio de fiabilidad realizado en 2018 en cuatro unidades de hospitalización de adultos de un hospital

universitario del sur de Brasil. Este estudio es una etapa que precedió a la realización de un ensayo clínico abierto, registrado en el *Clinical Trials* (NCT 03497221) y aprobado en cuanto a sus aspectos éticos y metodológicos en el marco de la CAAE: 63247916.5.0000.5327 (8).

El equipo de recogida de datos estaba formado por enfermeras, estudiantes universitarios y becarios de iniciación científica: en total, ocho asistentes de investigación (AI). Antes de la recolección de datos, una enfermera (una de las autoras, SMRS) llevó a cabo el entrenamiento del equipo con el objetivo de estandarizar: a) el acercamiento a los pacientes y la obtención del consentimiento para el estudio; b) la cumplimentación del instrumento de recogida de datos; c) la evaluación y el monitoreo de los resultados; y d) los registros en los formularios de búsqueda. Se utilizaron manuales para estandarizar todos los procedimientos de la investigación y los AI recibieron capacitaciones específicas para su inserción en el campo: A) buenas prácticas en la investigación clínica y seguridad del paciente en la investigación; B) buenas prácticas en TNE, cuando se presentó la lista de control (compuesta por 25 elementos de buenas prácticas en TNE). En esta última etapa: 1) se aclararon los objetivos del proyecto de investigación, la lista de control y las dudas acerca del vocabulario y/o de la interpretación de las preguntas; 2) se presentaron los materiales y los dispositivos utilizados en la gestión de la dieta enteral (bomba de infusión, jeringas, botellas de dieta); 3) revisión de la lista de control a la cabecera del paciente, como momento para aclarar dudas, con evaluación conjunta entre los AI y la enfermera de referencia, así como sobre los criterios de evaluación subjetiva de los datos de la lista de control. Despues de la capacitación *in situ*, en la que los AI aplicaron la lista de control a la cabecera del paciente, supervisados directamente por la enfermera (SMRS), comenzó la evaluación de la concordancia entre observadores.

Cada par de observadores independientes, “cegados” para la evaluación opuesta, realizaron las evaluaciones simultáneamente. Los registros de las evaluaciones se hicieron por medio de formularios electrónicos (Google Forms®), utilizando tablets o smartphones, y se enviaron a una base de datos a la que solo se tuvo acceso en el período de análisis de los datos.

La evaluación realizada por la enfermera (SMRS) se consideró el “estándar” (“evaluadora de referencia”), mientras que la evaluación realizada por el AI se consideró como “evaluación de prueba”. Por cada evaluación de un AI había una evaluación estándar realizada por la enfermera (SMRS).

Para no influir en el análisis de la evaluadora de referencia, un miembro colaborador, ajeno a la investigación, ocultó los nombres de los AI en la base de datos, sustituyéndolos por un número (del 1 al 8). El cegamiento se mantuvo hasta el final del análisis de los datos.

La concordancia entre observadores se evaluó a partir del coeficiente kappa ( $\kappa$ ) o mediante el coeficiente kappa ajustado (PABAK). El análisis de la concordancia de cada elemento de la lista de control y la concordancia global se realizó a través del programa *Statistical Package for the Social Sciences – SPSS®*, versión 20.0. Para calcular los intervalos de confianza (IC 95 %)

se utilizó el programa *WinPepi®* o la calculadora *Single Case Research®*, como se indica. Se utilizó la clasificación propuesta por Landis y Koch (3) para clasificar el nivel de concordancia con el valor de kappa:  $k = 1,0$ : de concordancia perfecta;  $k = 0,99-0,81$ : de concordancia casi perfecta;  $k = 0,80-0,61$ : de concordancia considerable;  $k = 0,60-0,41$ : de concordancia moderada;  $k = 0,40-0,21$ : de concordancia aceptable;  $k = 0,2-0,1$ : de concordancia ligera; y  $k = 0,0$ : de concordancia pobre (3).

Tras un análisis provisional de los datos, cuando hubo concordancias globales (de los elementos totales de la lista de control) o en elementos específicos de la lista de control con  $k < 0,81$ , los AI se sometieron a una nueva capacitación, así como a la repetición de todas las etapas de la evaluación por pares, lo que se denominó "momento 2" de un mismo AI. Los AI que no estaban disponibles para repetir la capacitación y la evaluación de la concordancia cuando estaba indicado, o que no alcanzaron una  $k > 0,80$  después de la segunda ronda de capacitación, fueron considerados no aptos y, por lo tanto, no recogieron datos del ensayo clínico.

La concordancia se describió a nivel global (considerando el total de 25 elementos de la lista de control) y estratificada (para cada elemento de la lista de control). A efectos didácticos, la presentación de la concordancia de los elementos de control se agrupó por áreas temáticas: 1) los elementos relacionados con los procedimientos de infusión de la dieta y del agua por la SNE y con los cuidados de la bomba de infusión; 2) los elementos que se refieren a los materiales de apoyo en la gestión de la dieta enteral; 3) los elementos que se refieren al cuidado del paciente en el uso de la dieta enteral.

## RESULTADOS

Se realizaron un total de 451 evaluaciones por pares entre la evaluadora de referencia (enfermera) y los ocho AI. Los AI 6 y 7 participaron en dos momentos diferentes de las evaluaciones, ya que no alcanzaron un nivel aceptable de concordancia en el primer bloque de evaluaciones. Así, los resultados de ambos AI se muestran en el momento 1 y en el momento 2.

El mayor número de evaluaciones se produjo con el AI 2 ( $n = 54$ ); el menor, con el AI 7, en su segundo momento de

evaluación (momento 2) ( $n = 28$ ). La concordancia general entre la enfermera y los AI fue casi perfecta en la mayoría de los pares de evaluaciones. Entre todos los pares de evaluaciones, la más concordante se dio con el AI 7 en el "momento 2" de la evaluación ( $k = 0,96$ ; IC = 0,95-0,98) y la peor con el AI 8 ( $k = 0,73$ ; IC = 0,70-0,77) (Tabla I).

Aunque la concordancia global con el AI 6 en el primer momento (momento 1) mostró una concordancia casi perfecta, en elementos específicos de la lista de control la concordancia fue menor (Tabla II). Esto requirió más entrenamiento y una segunda evaluación (momento 2), cuando se observaron mejoras en prácticamente todos los elementos relacionados con las botellas de dieta, el agua y la bomba de infusión para la gestión de la dieta enteral.

Se observa también que con la mayoría de los AI hubo un mayor número de concordancia ( $kappa > 0,81$ ) en la evaluación de los elementos objetivos de la lista de control (fechas, validez y presencia o no de la botella de agua de hidratación). Por otra parte, la concordancia fue menor cuando se evaluaron los elementos subjetivos sobre la presencia de suciedad/residuos de cola en la bomba de infusión utilizada para la gestión de la dieta enteral (Tabla II).

La concordancia en la mayoría de las evaluaciones de los elementos relacionados con las condiciones de los materiales y dispositivos (presencia de suciedad, identificación y validez de las líneas de infusión, jeringas dietéticas y vasos desechables) utilizados para la gestión de la dieta se mostró casi perfecta o considerable. La excepción fueron algunos elementos (Tabla III) que sugieren una mala interpretación y que requerirían una recapacitación. Aun así, hubo un menor número de concordancias con el AI 7 en el primer momento de la evaluación (momento 1) en cuanto a elementos específicos de la lista de control. En un segundo momento (momento 2), después de una nueva capacitación, hubo una mejora de la concordancia con el AI 7 en casi todos los elementos relacionados con los materiales de apoyo en la gestión de la dieta (Tabla III).

Al evaluarse los elementos relacionados con el cuidado directo del paciente (cuidado de la posición de la cabeza y las condiciones de fijación de la SNE), la concordancia fue casi perfecta ( $k > 0,81$ ), mostrándose considerable ( $k = 0,61-0,80$ ) solo en la fecha de fijación de la sonda.

**Tabla I.** Concordancia global del total de los elementos de la lista de control entre la enfermera (evaluadora de referencia) y los asistentes de investigación (AI). Datos expresados por el valor del coeficiente kappa ( $k$ ) y su intervalo de confianza (IC) del 95 %

AI y número de observaciones	AI 1 $n = 40$	AI 2 $n = 54$	AI 3 $n = 49$	AI 4 $n = 45$	AI 5 $n = 41$	AI 6		AI 7		AI 8 $n = 48$
						Momento 1 ( $n = 30$ )	Momento 2 ( $n = 34$ )	Momento 1 ( $n = 37$ )	Momento 2 ( $n = 28$ )	
Kappa (K)	0,91	0,83	0,92	0,83	0,94	0,81	0,94	0,77	0,96	0,73
IC 95 %	0,89-0,93	0,80-0,85	0,90-0,94	0,80-0,86	0,92-0,96	0,78-0,85	0,92-0,96	0,73-0,80	0,95-0,98	0,70-0,77

AI: asistente de investigación; IC: intervalo de confianza; k: coeficiente kappa; 1,0: concordancia perfecta; 0,99-0,81: concordancia casi perfecta; 0,80-0,61: concordancia considerable; 0,60-0,41: concordancia moderada; 0,40-0,21: concordancia aceptable; 0,2-0,1: concordancia ligera; 0,0: concordancia pobre.

**Tabla II.** Concordancia entre la enfermera (evaluadora de referencia) y los asistentes de investigación (AI) en los elementos de la lista de control referentes a las infusiones de dieta y de agua, y a la bomba de infusión utilizada en la terapia nutricional enteral (TNE)

Elementos de la lista de control	AI 1 n = 40	AI 2 n = 54	AI 3 n = 49	AI 4 n = 45	AI 5 n = 41	AI 6				AI 7	AI 8 n = 48
						Momento 1 n = 30	Momento 2 n = 34	Momento 1 n = 37	Momento 2 n = 28		
Botella de dieta identificada igual que el brazalete del paciente (k)	1,0	0,87	0,81	1,0	1,0	0,71	1,0	0,84	1,0	1,0	
IC 95 %	0,85-1,0*	0,69-1,0*	0,6-1,0	0,86-1,0*	0,86-1,0*	0,35-1,0	0,84-1,0*	0,54-1,0	0,83-1,0*	0,87-1,0*	
Botella de dieta gestionada dentro de la validez (3 h) (k)	0,61	0,58	0,96	0,35	0,95	0,71	1,0	0,49	0,93	0,73	
IC 95 %	0,52-0,81	0,54-0,79	0,84-1,0	0,43-0,7	0,81-1,0	0,63-0,97	0,84-1,0*	0,40-0,70	0,81-1,0	0,68-0,95	
Botella de agua para lavar la SNE/línea de infusión igual que el brazalete del paciente (k)	0,91	0,96	0,96	0,79	1,0	0,92	1,0	0,95	1,0	0,58	
IC 95 %	0,73-1,0	0,76-1,0	0,87-1,0	0,6-0,99	0,86-1,0*	0,76-1,0	0,84-1,0*	0,83-1,0	0,83-1,0*	0,39-0,76	
Botella de agua para lavar la SNE/ línea de infusión en la validez (24 h) (k)	0,95	0,89	0,97	0,68	0,92	0,89	1,0	0,92	1,0	0,71	
IC 95 %	0,85-1,0	0,76-1,0	0,84-1,0	0,56-0,84	0,78-1,0	0,73-1,0	0,84-1,0*	0,77-1,0	0,83-1,0*	0,56-0,87	
Botella de agua para hidratación igual que el brazalete del paciente (k)	0,95	0,93	0,92	0,96	0,95	0,86	0,94	0,79	1,0	0,50	
IC 95 %	0,86-1,0	0,82-1,0	0,81-1,0	0,87-1,0	0,85-1,0	0,67-1,0	0,82-1,0	0,69-0,99	0,83-1,0*	0,37-0,63	
Botella del agua de hidratación dentro de la validez (24 h) (k)	0,87	0,93	0,93	0,88	0,95	0,86	0,94	0,69	1,0	0,42	
IC 95 %	0,74-1,0	0,82-1,0	0,81-1,0	0,76-1,0	0,82-1,0	0,67-1,0	0,82-1,0	0,56-0,87	0,83-1,0*	0,28-0,57	
Bomba de infusión limpia y sin residuos (k)	1,0	0,62	0,95	0,75	1,0	0,61	0,88	0,84	1,0	0,86	
IC 95 %	0,85-1,0*	0,62-0,87	0,85-1,0	0,69-0,97	0,86-1,0*	0,58-0,92	0,71-1,0	0,73-1,0	0,83-1,0*	0,71-1,0	

Al: asistente de investigación; IC: intervalo de confianza; k: coeficiente kappa; 1,0: concordancia perfecta; 0,99-0,81: concordancia casi perfecta; 0,80-0,61: concordancia considerable; 0,60-0,41: concordancia moderada; 0,40-0,21: concordancia aceptable; 0,2-0,1: concordancia ligera; 0,0: concordancia pobre. \*Los valores del intervalo de confianza matemáticamente calculados como > 1 se consideran = 1.

**Tabla III.** Concordancia entre la enfermera (evaluada de referencia) y los asistentes de investigación (AI) en los elementos de la lista de control referentes a los materiales de apoyo para la gestión de la terapia nutricional enteral (TNE)

Elementos de la lista de control	AI 1 n = 40	AI 2 n = 5	AI 3 n = 49	AI 4 n = 45	AI 5 n = 41	AI 6		AI 7		AI 8 n = 48
						Momento 1 n = 30	Momento 2 n = 34	Momento 1 n = 37	Momento 2 n = 28	
Línea de infusión azul o púrpura (k)	1,0	0,80	0,91	0,81	1,0	0,65	1,0	1,0	1,0	1,0
IC (95 %)	0,85-1,0*	0,6-1,0	0,74-1,0	0,55-1,0	0,86-1,0*	0,02-1,0	0,84-1,0*	0,85-1,0*	0,83-1,0*	0,87-1,0*
Línea de infusión dentro de la validez (24 h) (k)	1,0	0,87	0,96	0,76	1,0	0,74	0,93	0,76	0,93	0,96
IC (95 %)	0,85-1,0*	0,76-1,0	0,84-1,0	0,66-0,94	0,86-1,0*	0,68-1,0	0,80-1,0	0,65-0,95	0,79-1,0	0,84-1,0
Línea de infusión limpia o sin residuos cuando se pausa la dieta (k)	0,92	0,08	0,88	0,33	0,62	0,50	0,80	0,62	1,0	0,53
IC (95 %)	0,81-1,0	0,15-0,40	0,81-1,0	0,50-0,77	0,71-0,99	0,33-0,92	0,53-1,0	0,52-0,83	0,83-1,0*	0,33-0,74
Punta de la línea de infusión protegida con tapa cuando se pausa la dieta (k)	0,81	0,74	0,91	0,54	0,78	0,63	1,0	0,47	1,0	0,75
IC (95 %)	0,63-0,98	0,46-1,0	0,74-1,0	0,07-1,0	0,78-1,0	0,58-0,92	0,84-1,0*	0,36-0,66	0,83-1,0*	0,55-0,96
Jeringa para TNE (Oralpak®) en la cama del paciente (k)	1,0	0,87	0,97	1,0	1,0	0,83	1,0	0,92	1,0	0,45
IC (95 %)	0,85-1,0*	0,76-0,99	0,84-1,0	0,86-1,0*	0,86-1,0*	0,68-1,0*	0,84-1,0*	0,77-1,0	0,83-1,0*	0,31-0,58
Jeringa Oralpak® con el nombre/prontuario del paciente (k)	0,96	0,87	0,96	0,96	1,0	0,80	1,0	0,78	1,0	0,52
IC (95 %)	0,89-1,0	0,75-0,99	0,84-1,0	0,83-1,0	0,86-1,0*	0,63-0,97	0,84-1,0*	0,65-0,95	0,83-1,0*	0,31-0,72
Jeringa Oralpak® etiquetada con fecha/turno del paciente (k)	0,92	0,83	0,96	0,96	1,0	0,80	1,0	0,72	0,87	0,52
IC (95 %)	0,81-1,0	0,73-0,98	0,84-1,0	0,83-1,0	0,86-1,0*	0,63-0,97	0,84-1,0*	0,60-0,91	0,70-1,0	0,31-0,72
Jeringa Oralpak® dentro de la validez (24 h) (k)	0,96	0,86	0,89	0,90	1,0	0,80	0,95	0,72	0,94	0,52
IC (95 %)	0,88-1,0	0,76-1,0	0,78-1,0	0,76-1,0	0,86-1,0*	0,63-0,97	0,54-0,82	0,60-0,91	0,82-1,0	0,33-0,73
Jeringa Oralpak® limpia y sin residuo (k)	0,92	0,67	0,9	0,80	0,92	0,60	0,82	0,63	0,94	0,52
IC (95 %)	0,82-1,0	0,54-0,79	0,81-1,0	0,70-0,97	0,78-1,0	0,43-0,77	0,66-0,98	0,48-0,79	0,82-1,0	0,34-0,70
Vaso de plástico para la higienización limpia y sin residuos (k)	0,87	0,75	0,6	1,0	0,81	0,86	1,0	0,46	1,0	0,82
IC (95 %)	0,74-1,0	0,62-0,87	0,56-0,83	0,86-1,0*	0,67-0,96	0,68-1,0	0,84-1,0*	0,28-0,58	0,83-1,0*	0,68-0,97
Vaso de plástico seco (k)	0,90	0,9	0,92	0,96	0,95	0,61	1,0	0,90	1,0	0,84
IC (95 %)	0,77-1,0	0,79-1,0	0,81-1,0	0,83-1,0	0,82-1,0	0,48-0,82	0,84-1,0*	0,77-1,0	0,83-1,0*	0,69-0,98
Vaso de plástico dentro de la validez de 24 h (k)	0,82	0,82	0,92	0,96	0,90	0,94	1,0	0,95	1,0	0,78
IC (95 %)	0,66-0,98	0,66-0,97	0,81-1,0	0,87-1,0	0,77-1,0	0,78-1,0	0,84-1,0*	0,81-1,0	0,83-1,0*	0,59-0,96

Al: asistente de investigación; IC: intervalo de confianza; k: coeficiente kappa; 1,0: concordancia perfecta; 0,99-0,81: concordancia casi perfecta; 0,80-0,61: concordancia considerable; 0,60-0,41: concordancia moderada; 0,40-0,21: concordancia aceptable; 0,2-0,1: concordancia ligera; 0,0: concordancia pobre.

\*Los valores del intervalo de confianza matemáticamente calculados como > 1 se consideran = 1.

**Tabla IV.** Concordancia entre la enfermera (evaluada de referencia) y los asistentes de investigación (AI) en los elementos de la lista de control relativos al cuidado del paciente junto a la cama con terapia nutricional enteral (TNE)

Elementos de la lista de control	AI 1 n = 40	AI 2 n = 54	AI 3 n = 49	AI 4 n = 45	AI 5 n = 41	AI 6		AI 7		AI 8 n = 48
						Momento 1 n = 30	Momento 2 n = 34	Momento 1 n = 37	Momento 2 n = 28	
Fijación limpia de la SNE (k)	0,95	0,53	0,60	0,32	0,75	0,66	0,70	0,66	1,0	0,41
IC (95 %)	0,85-1,0	0,36-0,75	0,4-0,8	0,01-0,63	0,55-0,96	0,36-0,96	0,46-0,94	0,42-0,91	0,83-1,0*	0,16-0,67
Fijación sin oleosidad de la SNE (k)	0,62	0,51	0,70	0,66	0,80	0,70	0,36	0,21	0,92	0,37
IC (95 %)	0,29-0,95	0,25-0,78	0,5-0,94	0,42-0,91	0,57-1,0	0,43-0,97	0,01-0,71	-0,11-0,53	0,78-1,0	0,06-0,68
Fijación de la SNE datada en hasta 24 h anteriores (k)	0,84	0,92	0,90	0,74	0,73	0,76	0,93	0,66	0,93	0,67
IC (95 %)	0,55-1,0	0,77-1,0	0,78-1,0	0,51-0,98	0,37-1,0	0,50-1,0	0,79-1,0	0,65-0,95	0,80-1,0	0,37-0,97
Fijación de la SNE no despegada (k)	0,54	0,70	0,82	0,49	0,80	0,63)	0,40	0,72	0,65	0,67
IC (95 %)	0,22-0,85	0,51-0,89	0,7-0,99	0,23-0,75	0,62-0,99	0,34-0,92	0,05-0,74	0,49-0,95	0,40-0,91	0,46-0,87
Fijación de la SNE no tirada (k)	1,0	0,44	1,0	1,0	0,36	0,65	0,80	-0,07	0,89	0,03
IC (95 %)	0,85-1,0*	0,06-0,81	0,87-1,0	0,86-1,0*	0,02-0,77	0,02-1,0	0,53-1,0	-0,14-0,00	0,68-1,0	-0,07-0,01
La cama del paciente a $\geq 30^\circ$ durante la infusión de la dieta/agua (k)	0,57	0,74	0,81	0,59	0,89	0,31	0,82	0,48	0,87	0,33
IC (95 %)	0,52-0,81	0,55-0,93	0,64-0,99	0,32-0,87	0,75-1,0	0,53-0,87	0,58-1,0	0,40-0,71	0,71-1,0	0,49-0,76

Al: asistente de investigación; IC: intervalo de confianza; k: coeficiente kappa; 1,0: concordancia perfecta; 0,99-0,81: concordancia casi perfecta; 0,80-0,61: concordancia considerable; 0,60-0,41: concordancia moderada; 0,40-0,21: concordancia aceptable; 0,2-0,1: concordancia ligera; 0,0: concordancia pobre.

\*Los valores del intervalo de confianza matemáticamente calculados como  $> 1$  se consideran = 1.

Al evaluar los elementos más subjetivos, como la presencia de suciedad en la fijación de la SNE o de oleosidad y la fijación de la SNE desprendida o tirada, la comparación en la mayoría de los elementos fue débil, relativa o moderada. Además, "la posición de la cama del paciente (igual o  $> 30^\circ$ )" mostró una concordancia de moderada a aceptable ( $k < 0,49$ ) en tres de los ocho observadores (Tabla IV).

En vista de los resultados obtenidos, considerando que la concordancia entre la enfermera y los AI 1, 3 y 5 fue casi perfecta ( $k > 0,81$ ) para la mayoría de los elementos de la lista de control, esos AI realizaron la recopilación de datos en el ensayo clínico que sucedió al presente estudio. La concordancia con los AI 2, 4, 6, 7 y 8 fue menor ( $k < 0,81$ ) en muchos elementos específicos

de la lista de control, lo que requirió una nueva capacitación y una nueva evaluación de la concordancia. Los AI 6 y 7, después de una nueva capacitación y evaluación, mostraron una concordancia casi perfecta ( $k > 0,81$ ) y participaron en la recogida de datos, mientras que los AI 2 y 4 no continuaron en el proyecto y el AI 8 se capacitó para actividades distintas de la aplicación de la lista de control durante el ensayo clínico.

## DISCUSIÓN

El presente estudio mostró una excelente concordancia entre observadores en la aplicación de una lista de control para la aten-

ción de los pacientes que utilizan una sonda nasoenteral, cuando se les capacitó y supervisó para reunir datos de una investigación clínica. Este estudio señaló también que la evaluación de la concordancia resultó fundamental para garantizar la fiabilidad de la recogida de datos para el ensayo clínico realizado a continuación, ya que algunos asistentes de investigación requirieron recapacitación y otro mostró una concordancia insuficiente. De esa manera, si no se hubiera hecho la evaluación de la concordancia, el ensayo clínico podría haberse visto afectado por un error sistemático de contraste.

Además, el estudio documentó la necesidad de evaluar detalladamente la concordancia entre evaluadores a fin de identificar los elementos cuya observación por parte de los asistentes de investigación puede verse comprometida por criterios de evaluación subjetivos, en los que existe una mayor posibilidad de discrepancias, aunque igualmente importante en cuanto al rigor metodológico.

Se obtuvieron resultados similares a los nuestros en un estudio realizado en China (9). Los autores evaluaron la concordancia entre una enfermera y un radiólogo al interpretar una imagen de rayos X para detectar la posición anatómica del extremo distal de un catéter central. Ambos evaluaron 599 imágenes y la concordancia entre observadores se consideró excelente ( $k = 0,93$ ;  $p < 0,001$ ; IC 95 %: 0,90-0,97). En otro estudio (10), en el que se evaluó la concordancia entre nueve patólogos para identificar la presencia de linfocitos infiltrados de tumores de mama en 124 portaobjetos, se encontró una concordancia baja (kappa entre 0,38 y 0,46). Frente a esos resultados, los autores llegaron a la conclusión de que esa prueba diagnóstica no debería aplicarse en la práctica asistencial (10). Los dos estudios presentados muestran los extremos de la concordancia entre observadores y cómo esta evaluación interfiere en la toma de decisiones sobre una práctica asistencial. Lo mismo puede extrapolarse al campo de la investigación, ya que la baja fiabilidad de los datos generados por un AI o más puede sesgar el estudio, comprometiendo la totalidad de los resultados.

Nuestro estudio demostró que la recapacitación se mostró fundamental para obtener mayores puntuaciones de concordancia entre observadores en el momento 2. En otro estudio que comparó la concordancia entre observadores radiólogos con experiencia limitada en la evaluación de imágenes de resonancia magnética abdominal se compararon con expertos en la interpretación de imágenes de resonancia magnética en pacientes con sospecha de apendicitis (11). En ese estudio hubo una formación previa de los no expertos que se asemeja al método empleado por nosotros (capacitación previa de los AI); aunque la concordancia obtenida fue considerable (kappa = 0,78), se mostró inferior a la del presente estudio. Eso demuestra que, en estudios de esta magnitud, cuando la concordancia entre observadores es baja, se debe considerar la evaluación de la necesidad de recapacitación.

Una posible limitación de nuestro estudio es que el rol del AI fuera desempeñado por estudiantes universitarios de enfermería y no todos son del mismo período de formación. Eso puede haber contribuido, en parte, a que algunos AI hayan obtenido resultados discrepantes en algunos de los elementos de la lista de control,

aunque todos hayan sido sometidos a una capacitación presencial y a una supervisión directa, hasta que se dispusiera de conocimientos y aptitudes específicas para aplicar la lista de control. Por otra parte, el rigor metodológico adoptado por nosotros para insertar los AI en el campo de estudio, la creación de manuales de procedimientos de investigación, su capacitación y la supervisión directa fueron capaces de garantizar la calidad de la recogida de datos en el ensayo clínico que siguió (12).

## CONCLUSIONES

La evaluación de la concordancia entre observadores es esencial para garantizar la fiabilidad de los datos recogidos en los estudios clínicos epidemiológicos. La evaluación de la fiabilidad entre observadores es una de las medidas importantes para reducir al mínimo el riesgo de sesgo en los estudios, lo que aumenta la solidez de las pruebas generadas mediante estudios metodológicos sólidos.

## APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Aprobado por el Comité de Ética de investigación del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (vinculado a la Universidad Federal de Rio Grande do Sul — UFRGS), con el número 16-0534, en la plataforma Brasil bajo CAAE 63247916500005327, y registrado en Clinical Trials (NCT 03497221).

## AGRADECIMIENTOS

A nuestro grupo de investigación, Nursing Care Study Group (NUCAS), del programa de posgrado en enfermería de la Universidad Federal de Rio Grande do Sul (PPGENF/UFRGS); al Grupo de Investigación y Posgrado del Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG/HCPA) para consultorías estadísticas, presupuestarias y de presentación a CONEP/CEP; a la Coordinación para la Mejora del Personal de Educación Superior (CAPES).

## BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. RCD N° 63, de 6 de julho de 2000. ANVISA; 2000.
- Alpendre FT, Cruz ED de A, Dyniewicz AM, Mantovani M de F, Silva AEB de C, Santos G de S dos. Safe surgery: validation of pre and postoperative checklists. Rev Lat Am Enfermagem 2017;25:e2907. DOI: 10.1590/1518-8345.1854.2907
- Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977;33:159-74. DOI: 10.2307/2529310
- Lima EMB, Almeida BL, Gomes HB, Bartochevís JAB, Toniato TS, Lazzarini TR, et al. Agreement between Graz Malnutrition Screening (GMS) with subjective nutritional assessment instruments in hospitalized patients. Nutr Hosp 2018;35:1138-44. DOI: 10.20960/nh.1853

5. Cerqueira CT de, Mello MJG de, Viana L de A, Macêdo DJ do N, Figueiroa JN. Comparison of weight estimation methods in hospitalized Brazilian children and adolescents. *Nutr Hosp* 2020;37:243-50. DOI: 10.20960/nh.02594
6. Azambuja FB, Beghetto MG, de Assis MCS, de Mello ED. Food intake reported versus nursing records: is there agreement in surgical patients? *Nutr Hosp* 2015;31:2735-9. DOI: 10.3305/nh.2015.31.6.8691
7. Beghetto MG, Anziliero F, Leâes DM, Mello ED de. Sondagem enteral: concordância entre teste de ausculta e raio-x na determinação do posicionamento da sonda. *Rev Gaúcha Enferm* 2015;36:98-103. DOI: 10.1590/1983-1447.2015.04.54700
8. Silva SMR. Impacto de uma campanha de identidade visual sobre o processo de administração de dieta por sonda nasoenteral e sobre a segurança do paciente: ensaio clínico aberto [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2019.
9. Zhang X, Jia D, Ke N, Liu C, Fu L, Hu X. Excellent inter-observer agreement between radiologist and nurse: tracheal carina-based identification of peripherally inserted central catheter tip position. *J Vasc Access* 2018;19:28-33. DOI: 10.5301/jva.5000799
10. Tramm T, Di Caterino T, Jylling A-MB, Leikaitis G, Lænkholm A-V, Ragó P, et al. Standardized assessment of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: an evaluation of inter-observer agreement between pathologists. *Acta Oncol* 2018;57:90-4. DOI: 10.1080/0284186X.2017.1403040
11. Leeuwenburgh MMN, Wiarda BM, Jensch S, Van Es HW, Stockmann HBAC, Willem J, et al. Accuracy and interobserver agreement between MR-non-expert radiologists and MR-experts in reading MRI for suspected appendicitis. *Eur J Radiol* 2014;83:103-10. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.09.022
12. World Health Organization. Calibration of examiners for oral health epidemiological surveys. Geneva: ORH/EPID; 1993.



## Trabajo Original

Pediatría

### Relationship between Bsml polymorphism and *VDR* gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents

*Relación entre polimorfismo Bsml y perfil de metilación del gen VDR, género, perfil metabólico, estrés oxidativo e inflamación en adolescentes*

Lavoisiana Lacerda de Lucena<sup>1</sup>, Alexandre Sérgio Silva<sup>2</sup>, Rayner Anderson Ferreira do Nascimento<sup>3</sup>, Darlene Camati Persuhn<sup>3</sup>, Juliana Padilha Ramos Neves<sup>1</sup>, Maria José de Carvalho Costa<sup>1</sup>, Dayanna Joyce Marques Queiroz<sup>1</sup>, Rafaela Lira Formiga Cavalcanti de Lima<sup>1</sup>, Raquel Patrícia Ataíde Lima<sup>1</sup>, Maria Paula de Paiva<sup>1</sup>, Naila Francis Paulo de Oliveira<sup>3</sup>, and Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nutrition. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, Paraíba. Brazil. <sup>2</sup>Department of Physical Education. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, Paraíba. Brazil. <sup>3</sup>Departament of Molecular Biology. Centro de Ciências Exatas e da Natureza. Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, Paraíba. Brazil

#### Abstract

**Background:** the biological activity of vitamin D depends on the activity of its receptor or VDR. On the other hand, the activity of this receptor is influenced by its state of methylation. The objective of this study was to verify if the Bsml polymorphism of the *VDR* gene influences its methylation profile in adolescents. Secondly, it was to verify if the status of some metabolic factors (oxidative stress, inflammation, lipid profile, and glycemia) in the serum, and gender-adjusted vitamin D levels are independent factors with an influence on the *VDR* methylation profile.

**Methods and results:** the study included 198 adolescents of both sexes, aged 15-19 years, who underwent testing for *VDR* gene methylation polymorphisms, serum vitamin D levels, and metabolic, oxidative stress, and systemic inflammation markers. It was observed that the BB genotype was less methylated than the other groups (26.1 % versus 30.3 %, and 29.3 % for Bb and bb, respectively), although without statistical differences between them. The odds ratio indicated a protection of 13 % (partially methylated) for vitamin D status, while alpha glycols increased the risk ratio (of being partially methylated) by 3 %. MDA was protective at a 28 % chance of risk that adolescents with higher levels of lipid peroxidation would be hypomethylated.

#### Keywords:

Polymorphisms.  
DNA methylation.  
Vitamin D. *VDR* gene.

**Conclusion:** we conclude that the methylation profile of the *VDR* gene is not influenced by the different Bsml polymorphism genotypes, and that serum vitamin D and serum markers of oxidative stress and inflammation can modulate this profile.

#### Resumen

**Antecedentes:** la actividad biológica de la vitamina D depende de la actividad de su receptor, el VDR. Por otro lado, la actividad de este receptor está influenciada por su estado de metilación. El objetivo de este estudio es verificar si el polimorfismo Bsml del gen VDR influye en el perfil de metilación del mismo en los adolescentes. En segundo lugar, verificar si los factores metabólicos (estrés oxidativo, inflamación, perfil lipídico y glucemia) del suero y la vitamina D ajustada por sexo actúan independientemente de los polimorfismos sobre el perfil de metilación del VDR.

**Métodos y resultados:** el estudio incluyó a 198 adolescentes de ambos性, de 15 a 19 años de edad, que se sometieron a análisis de polimorfismos de metilación del gen VDR, niveles de vitamina D, marcadores metabólicos, estrés oxidativo e inflamación sistémica. Se observó que el genotipo BB estaba menos metilado que los otros grupos (26,1 % contra 30,3 % y 29,3 % para Bb y bb respectivamente), aunque sin diferencias estadísticas entre ellos. El *odds ratio* indicó una protección del 13 % (parcialmente metilado) para el estado de la vitamina D, mientras que los alfa glicoles aumentaron el índice de riesgo (de estar parcialmente metilado) en un 3 %. La MDA fue protectora con un 28 % de probabilidad de riesgo de que los adolescentes con niveles más altos de peroxidación lipídica fueran hipometilados.

#### Palabras clave:

Polimorfismos.  
Metilación del ADN.  
Vitamina D. Gen *VDR*.

**Conclusión:** concluimos que el perfil de metilación del gen VDR no está influenciado por los diferentes genotipos del polimorfismo Bsml y que la vitamina D y los marcadores de estrés oxidativo e inflamación en el suero pueden modular este perfil.

Received: 06/10/2020 • Accepted: 26/03/2021

*Acknowledgements: the authors thank the faculty members and professionals from the Graduate Program in Nutrition Sciences of the Federal University of Paraíba, as well as the patients and respective guardians who participated in this research, without whom this study would not have been possible.*

*Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.*

*Funding: the authors received no financial support for this research.*

Lucena LL, Silva AS, Nascimento RAF, Persuhn DC, Neves JPR, Costa MJC, Queiroz DJM, Lima RLFC, Lima RPA, Paiva MP, Oliveira NFP, Gonçalves MCR. Relationship between Bsml polymorphism and *VDR* gene methylation profile, gender, metabolic profile, oxidative stress, and inflammation in adolescents. Nutr Hosp 2021;38(5):911-918

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03383>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Maria Paula de Paiva. Department of Nutrition.  
Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal da Paraíba. Campus I-Lot. Cidade Universitária.  
58051-900 João Pessoa, Paraíba. Brazil  
e-mail: nutripauladepaiva@gmail.com

## INTRODUCTION

Research in recent years has shown that the role of vitamin D transcends bone metabolism, and includes 3 % regulation of the human genome (1), inflammation control (2-4), oxidative stress (5), blood pressure regulation (6), immunoregulation, embryogenesis, and tumorigenesis (7-9). Even in adolescents it has been noted that vitamin D insufficiency is associated with abdominal adiposity, hypercholesterolemia, insulin resistance, and hypertension (10), as well as increases in malondialdehyde and interleukin 6 levels (11).

The vitamin D receptor (VDR) is a member of the family of nuclear steroid receptors, which are transcriptional regulators and responsible for the functionality of calcitriol, the active form of vitamin D (12). VDR is present in tissues and organs such as prostate, breast, colon, pancreas, and immune system cells (13), confirming the multi-systemic action of vitamin D.

DNA methylation is widely studied as an epigenetic marker, and the main gene silencing phenomenon (14). In humans, methylation takes place at the cytosine-guanine binding sites, where the regions of DNA that are enriched with these clusters form the CpG islands (15). These CpG islands are found in many promoter regions and, when methylated, transcription is interrupted (16). In addition, DNA methylation is considered a key to different biological processes, regulating reactions such as the cell cycle, cell differentiation, genomic imprinting, and inactivation of the X chromosome in women (17).

Given the importance of VDR, the study of its activity represents an important goal in the investigations of the dosing and metabolic effects of vitamin D. Considering that the response to serum vitamin D levels is directly related to its receptor (18), control of its gene expression is an influencing factor in the activity of this vitamin (19). The methylation profile is one of the determining aspects of gene expression, but so far only Beckett et al. (20) report the influence of VDR gene polymorphisms on its degree of methylation in relation to light exposure. Due to this scarcity of studies on the relationship between genetics and epigenetics, in this paper we assessed the methylation profile of the studied population and related it to genetic, metabolic, and demographic factors, and even to the concentration of vitamin D in the serum.

On the other hand, previous studies have shown that people genotyped with any of the *VDR* gene polymorphisms had lower serum vitamin D activity in terms of both concentration (21-23) and response to supplementation (24,25), as well as oxidative stress (26), inflammatory markers (27) and glycemia (28), when these variables were analyzed for vitamin D status. However, these studies did not clarify whether *VDR* gene functionality is involved in these responses in the elderly and adults, nor in children or adolescents.

It is also known that environmental factors (29), smoking (30), physical activity level (31), and dietary aspects are considered potential modulators of genetic activity, especially regarding DNA methylation, both globally and site-specifically (32,33). But these factors have also not been investigated regarding the control of *VDR* gene expression.

Given the above, the present work aims to verify whether the Bsml polymorphism of the *VDR* gene influences its methylation profile in a population of adolescents of both sexes. Secondly, it also aims to verify whether metabolic factors (oxidative stress, inflammation, lipid profile, and glycemia) serum vitamin D status, and demographics (gender) act in isolation as factors influencing polymorphisms in the *VDR* methylation profile.

## MATERIALS AND METHODS

### PARTICIPANTS

The data for the present study were collected from the population of a previous study designed to determine the prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in adolescents from the city of João Pessoa, PB, Brazil. It was conducted in 225 adolescents aged 15-19 years (34). All adolescents provided genetic material for the present study, but analysis losses occurred so that 196 adolescents (77 boys and 119 girls) remained for the purposes of this study.

The adolescents had already reached the postpubertal period (menarche for girls and pubic hair growth for boys), and had their cognitive status preserved. Exclusion criteria were: pregnant or lactating adolescents, use of vitamin D-containing dietary supplements, use of anticonvulsant drugs or of drugs for treating HIV/AIDS, adolescents diagnosed with type-I diabetes *mellitus*, nephrotic syndrome, acute or chronic kidney failure, liver diseases, hypothyroidism, or hyperthyroidism, alcohol drinkers and chronic smokers.

The study was submitted and approved by the Ethics and Research Committee of the Health Sciences Center (CCS) in accordance with Resolution 466 of the National Health Council (CAAE 43097115.2.0000.5188). All participants over the age of 18 and the parents or guardians of younger subjects were asked to freely sign an informed consent form. Children under 18 signed a consent form while their parents or guardians signed an informed consent form.

The adolescents were genotyped in relation to the *VDR* gene Bsml polymorphism, and the methylation profile of this gene was evaluated. In addition, blood samples were taken for analysis of serum vitamin D, PTH, glycemia, lipid profile, oxidative stress (MDA and TAC), inflammatory processes (hsPCR and A1GPA), and anthropometric data such as weight and height were also collected.

### DNA ISOLATION

Chromosomal DNA was obtained from leukocytes. Leukocyte DNA was isolated, quantified, and transformed with sodium bisulfite according to the conditions described in a previously published study (adapted from (35)).

### ANALYSIS OF THE Bsml POLYMORPHISM (rs1544410)

Genotypes were determined by restriction size polymerase chain reaction (PCR-RFLP). For variant rs1544410 the primers:

5'-CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA-3 'sense) and 5'-AACCAGCGGGAA GTCAAGGG-3' (antisense); temperatures of 94 °C (10 minutes), 58 °C (1 minute) and 72 °C (5 minutes) in 30 cycles, with an extra 10-minute extension step. The 825 bp product was digested to generate two fragments (650 bp and 175 bp) while the ancestral allele B would remain at 825 bp.

## METHYLATION LEVELS

Leukocyte DNA was isolated, quantified, and transformed with sodium bisulfite according to the conditions described in a previously published study (36). The analysis of genomic DNA methylation levels from the blood was performed by the high-resolution, real-time PCR (HRM) method on an Applied Biosystems 7500 Fast Real-Time PCR System. PCR was performed in a total volume of 20 mL containing: 1 × buffer, 4 mM Mg<sup>2+</sup>, 200 mM from each dNTPs (Qiagen), 250 nM from each primer, 5 mM SYTO® (Invitrogen), 1 U HotstarTaq DNA Polymerase (Qiagen), and 1 µL of bisulfite-modified DNA.

The primers for the *VDR* gene were designed from the genome sequence deposited in the UCSC genome browser: [http://genome-euro.ucsc.edu/\(chr8: 37,962,991-37,966,965\)](http://genome-euro.ucsc.edu/(chr8: 37,962,991-37,966,965)) using sequence F: 5'-AGTTTTGGTTGGTTAGTTAGGTG-3 'Start size 111, Tm 25, GC% 68.00,' C's 8 for left primer, and sequence R: 51-TAAAATCAACCACCCCTATAAACAC 'Start size 372, Tm 25, GC% 52.00, 'C's 4 for the right primer.

The PCR program consisted of an initial enzymatic activation at 95 °C for 10 min, followed by 50 cycles of 45 sec at 95 °C, 45 sec at 60 °C, and 45 sec at 72 °C, with the final extension at 72 °C for 10 min. Fusion curves were normalized by calculating the "best-fit line" between two normalization regions before and after decreasing main fluorescence, representing the fusion of the PCR product using the software provided with the HRM v2.0 Software provided by the 7500 Fast PCR system.

## BIOCHEMICAL ANALYSES

All participants were instructed to fast for 12 hours for blood collection and subsequent analysis of vitamin D, parathyroid hormone (PTH), lipid profile, glycemia, inflammatory markers such as ultra-sensitive C-reactive protein (hsCRP), and alpha-1-acid glycoprotein (AGPA), oxidative stress markers such as malondialdehyde (MDA) and total antioxidant capacity (TAC)), oxidizing and antioxidant markers, respectively.

Serum concentrations of 25(OH)D and PTH were measured by chemiluminescence immunoassay (UniCel Dxl 800, Beckman Coulter). The classification of vitamin D levels was performed based on the reference values used by the Endocrine Society, 2011, which considers: deficient serum 25(OH)D levels, below 20 ng/mL; insufficient levels between 21 and 29 ng/mL; and sufficient levels between 30 and 100 ng/mL (8). For PTH, 15-65 pg/mL were accepted as reference values (8).

MDA was quantified by reaction of thiobarbituric acid (TBARS) with the hydroperoxide decomposition products, according to the method described by Ohkawa, Ohishi, and Yagi (37). To this end, 250 µL of plasma sample were added to potassium chloride (KCl), and were incubated in a water bath at 37 °C for 60 minutes. The mixture was then precipitated with 35 % AA perchloric acid and centrifuged at 1400 rpm for 20 minutes at 4 °C. The supernatant was transferred to new microtubes, and 400 µL of 0.6 % thiobarbituric acid were added and incubated at 100 °C for 60 minutes. After cooling, the material was read in an ultraviolet spectrophotometer (Biospectro, model SP-220, Brazil) at a wavelength of 532 nm at room temperature.

Plasma TAC was assessed by the DPPH method. The procedure was based on the method described by Brand-Williams, Cuvelier, and Berset (38), in which an aliquot of 1.25 mg of DPPH was diluted in 100 mL of ethanol, and kept refrigerated and protected from light (with aluminum foil or amber glass). In appropriate centrifuge tubes 3.9 mL of the DPPH solution were added, and then 100 µL of plasma were added. The tubes were vortexed and allowed to stand for 30 minutes. They were then centrifuged at 10,000 rpm at 20 °C for 15 minutes, and the supernatant was used for spectrophotometer reading at 515 nm. Results were expressed as antioxidant activity (%), where:

$$\text{AOA} = 100 - [\text{DPPH} \bullet \text{R}] \text{ t} / [\text{DPPH} \bullet \text{R}] \text{ B} \cdot 100$$

Where [DPPH • R] t and [DPPH • R] B are the remaining DPPH • concentration after 30 minutes, evaluated in the sample (t) and blank (B) prepared with distilled water.

HsCRP was analyzed using the immunonephelometric method, and reference values for CRP between 1 and 3 mg/l were considered based on the VI Brazilian Guideline on dyslipidemia and prevention of atherosclerosis by the Brazilian Society of Cardiology (39), which considers as risk for cardiovascular disease a high-sensitivity C-reactive protein > 3 mg/l (in the absence of nonsclerotic etiology). Finally, for the analysis of AGPA the immunonephelometric method was used and adopted as a reference for normal values of 40 to 150 mg/dL (40).

The lipid and glycemic profile analyses were performed on serum samples using Labtest commercial kits (Minas Gerais, Brazil), following the manufacturer's recommendations, and on a Labmax 240 premium automated analyzer (Lagoa Santa, MG, Brazil).

Total cholesterol was determined by the enzymatic method proposed by Trinder (41) at 500 nm. HDL-c was quantified by the manual method. For this procedure, a volume of 0.25 mL of precipitating substance was added to 0.25 mL of serum sample contained in microtubes, and mixed vigorously for 30 seconds. It was then centrifuged at 3,500 rpm for 15 minutes. The supernatant was removed and put into containers of 1 mL of Reagent 1 from the Cholesterol Liquiform Kit, and placed in a water bath for 10 minutes. Finally, the ultraviolet spectrophotometer (Biospectro, model SP-220, Brazil) was read at 500 nm.

Triglyceride values were determined using the enzymatic model proposed by Trinder (41), and the absorbance was obtained at a wavelength of 505 nm. Low-density lipoprotein (LDL-c) values were obtained by Friedwald's equation: LDL-c = (CT-HDL-c) - (TG / 5) (Friedewald; Levy; Fredrickson, 1972).

Blood glucose concentrations were determined using the glucose-oxidase colorimetric enzymatic method proposed by Trinder (41). Absorbance was obtained at a wavelength of 505 nm. They were used for reference values for the variables of the lipid and glycemic profile of adolescents as established by the Brazilian Society of Cardiology (39).

## STATISTICAL ANALYSIS

The data were initially tested for normality and homogeneity by the Kolmogorov-Smirnov test. A one-way analysis of variance was used to compare the characteristics of adolescents categorized by the three potential genotypes. To verify the association between genotype and methylation profile the chi-square test was used. To verify the influence of influential variables on this association a logistic regression was used. All statistical treatments were performed using the SPSS, version 24 software, adopting  $p < 0.050$ .

## RESULTS

The study population consisted of 196 adolescents from public schools, 61.1 % girls and 38.9 % boys between the

ages of 15 and 19 years. When categorized by BB, Bb and bb genotypes, it was observed that the BB group was less methylated than the other groups, 26.1 % versus 30.3 % and 29.3 % for Bb and bb, respectively; however, without statistical differences between the three groups (Table I). In this same table it can be noted that the three genotypes were similar for the analyzed metabolic variables and demographic factors. Table I shows the values described for the variables studied.

Considering the criterion adopted that subjects would be considered unmethylated when their methylation level was below 25 %, partially methylated between 26 % and 75 %, and methylated above 75 % (42), it was observed that there were no methylated adolescents in the group. Meanwhile, only partially methylated subjects were 53 % and unmethylated subjects were 47 %. When the chi-square test was applied, considering the three genotypes, it was observed that there was no significant difference in the distribution of partially methylated and unmethylated subjects between categories BB, Bb and bb, as shown in table II.

To verify the influence of metabolic and demographic factors on the relationship of the Bsml polymorphism on the methylation profile of the VDR gene, a logistic regression analysis was performed, where the methylation profile (partially methylated and unmethylated) was considered the dependent variable, and the

**Table I.** The sample's anthropometric characteristics, methylation level, oxidative stress, inflammatory process, and metabolic profile ( $n = 196$ )

Variable	BB	Bb	Bb	p
Age	$17.2 \pm 1.2$	$16.8 \pm 0.93$	$17.0 \pm 1.1$	0.190
BMI	$23.4 \pm 4.6$	$22.8 \pm 4.7$	$22.9 \pm 4.4$	0.820
Methylation level	$26.1 \pm 12.4$	$30.3 \pm 14.2$	$29.4 \pm 13.0$	0.243
Vitamin D (ng/dL)	$31.0 \pm 9.5$	$29.3 \pm 8.1$	$28.5 \pm 7.7$	0.266
PTH	$29.1 \pm 14.2$	$31.1 \pm 20.2$	$27.9 \pm 11.3$	0.411
TAC (unit)	$30.3 \pm 8.4$	$31.5 \pm 7.6$	$31.9 \pm 8.5$	0.551
MDA (unit)	$3.5 \pm 1.1$	$3.6 \pm 1.1$	$3.4 \pm 1.1$	0.804
HsCRP (mg/dL)	$1.8 \pm 2.0$	$1.9 \pm 2.4$	$1.7 \pm 2.5$	0.888
A1GPA	$89.0 \pm 23.6$	$87.6 \pm 23.2$	$84.6 \pm 19.9$	0.511
Triglycerides (mg/dL)	$80.4 \pm 43.9$	$79.4 \pm 42.5$	$80.6 \pm 33.7$	0.980
Total cholesterol (mg/dL)	$151.1 \pm 29.1$	$156.4 \pm 28.8$	$160.0 \pm 25.4$	0.225
HDL cholesterol (mg/dL)	$44.9 \pm 9.5$	$45.6 \pm 9.4$	$47.3 \pm 10.3$	0.351
LDL cholesterol (mg/dL)	$90.1 \pm 23.6$	$94.8 \pm 25.4$	$96.5 \pm 21.7$	0.337
Blood glucose (mg/dL)	$86.6 \pm 9.9$	$85.6 \pm 9.5$	$83.2 \pm 8.3$	0.103

Data are expressed as mean and standard deviation (SD); 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; HsCRP: C-reactive protein, ultrasensitive; AGPA: alpha 1 acid glycoprotein; MDA: malondialdehyde; TAC: total antioxidant capacity. ANOVA one way for  $p < 0.050$ .

**Table II.** VDR gene Bsml polymorphism with methylation profile

	BB	Bb	Bb	p-value
Hypomethylated	26 (59.09 %)	30 (43.47 %)	37 (43.52 %)	0.189
Partially methylated	18 (49.91 %)	39 (56.52 %)	48 (56.47 %)	
Total	44	69	85	

Data are absolute and relative frequencies (in parentheses) of adolescents in each genotype category. Chi-square test for  $p < 0.050$ .

demographic (age), anthropometric (BMI) and metabolic factors (serum vitamin D and PTH levels, oxidative stress, inflammation, lipid profile and glycemia) as independent variables.

When only the genotype was considered, a p-value of 0.186 was found, with a likelihood log of 267.611, confirming that the polymorphism as a predictor does not improve the regression adjustment. When considering the covariates, the best model found was the presence of the variables age, BMI, gender, vitamin D, PTH, glycemia, triglyceride, HDL cholesterol, CRP, A1GPA, MDA and TAC, which resulted in a Hosmer and Lemeshow test equal to 0.055, indicating the suitability of this model. As a result of this, the variables that showed to influence the methylation profile were vitamin D, alpha glycol and MDA. The odds ratio indicated that it increases the chance of adolescents with higher serum vitamin D values having a protection ratio of 13 % (partially methylated), while alpha glycosis increases the risk ratio (of being partially methylated) by 3 %. MDA was protective at a risk ratio of 28 % chance that adolescents with higher levels of lipid peroxidation would be hypomethylated. Table III shows all these values for the risk ratio, in addition to the other variables.

**Table III.** Logistic regression/number of observations = 196

<b>Model 1 (VDR methylation profile)</b>			
	<b>RR</b>	<b>Confidence interval</b>	<b>p-value</b>
Genotype 1, BB; 2, Bb; 3, bb			0.150
Genotype 1, BB; 2, Bb; 3, bb (1)	0.429	0.174-1.054	0.065
Genotype 1, BB; 2, Bb; 3, bb (2)	0.937	0.441-1.990	0.865
Age	1.142	0.831-1.568	0.414
Sex	0.845	0.389-1.839	0.672
BMI	0.951	0.878-1.029	0.209
Vitamin D (ng/dL)	0.871	0.820-0.925	0.000*
PTH (pg/mL)	0.997	0.975-1.019	0.786
Blood glucose (mg/dL)	1.034	0.996-1.074	0.083
Triglycerides (mg/dL)	0.998	0.989-1.007	0.692
HDL cholesterol (mg/dL)	0.972	0.930-1.016	0.090
hsPCR (mg/dL)	0.852	0.707-1.027	0.097
A1GPA (mg/dl)	1.030	1.008-1.053	0.008*
MDA	0.718	0.519-0.993	0.045*
TAC	0.999	0.959-1.040	0.963

Data are relative ratio, considering the partially methylated state as reference, and confidence interval. 25(OH)D: 25-hydroxyvitamin D; hsCRP: C-reactive protein, ultrasensitive; AGPA: alpha-1 acid glycoprotein; MDA: malondialdehyde; TAC: total antioxidant capacity. Logistic regression test for  $p < 0.050$ .

## DISCUSSION

Proper functioning of vitamin D in its active form, calcitriol, is known to depend on its VDR receptor, a member of the nucleus steroid receptor family (18). The presence of the *VDR* gene BsmI polymorphism has been associated with lower 25-hydroxyvitamin D levels, suggesting that this polymorphism may be linked to increased susceptibility to vitamin D deficiency (43,44). In addition, this polymorphism was associated with type-2 diabetes mellitus, reduced levels of insulin secretion (45), and metabolic syndrome (46), thus altering the metabolic action of vitamin D.

The association between methylation and the *VDR* gene has been studied. The authors (47) state that promoter methylation was the cause of the silencing of *VDR* gene expression in HIV-infected T-cells in humans, which did not happen in normal T-cells. These findings corroborate those (48) who stated that T-cells previously infected with HIV in humans increased promoter methylation in the *VDR* gene by 45-70 %, thus leading to a decreased expression of this gene. This evidence (49) suggests an inverse correlation between vitamin D status and infection, although some tests do not show the protective effect of vitamin D, still bringing inconclusive data.

As DNA methylation is widely studied as an epigenetic marker, being the main gene-silencing phenomenon, and because of the importance of *VDR* in the metabolism of vitamin D and the genetic influence on its activity, in this study we proposed to verify whether also epigenetic factors could influence the activity of this receptor, especially methylation of the *VDR* gene. As it is methylated, the actions necessary for the expression of the protein that activates this receptor would be impaired, since this gene follows the classical model of gene expression that is linked to promoter hypomethylation, which nullifies its expression (50).

Vitamin D insufficiency/deficiency has been a concern since adolescence, as this condition in early life can cause metabolic changes and is related to the inflammatory process and oxidative stress, thus increasing susceptibility to various pathologies. In addition, it is known that methylation of the *VDR* gene can modulate vitamin D activity, but it remains to be seen whether these organic changes are in fact influenced by methylation of the vitamin D receptor gene, and whether healthy adolescents have different methylation of *VDR* profiles in relation to the BsmI polymorphism since, separately, there is already evidence for genetic and epigenetic activity.

In the present study it was found that the genotypes BB, Bb, bb of the BsmI polymorphism of the *VDR* gene did not influence the methylation profile of this gene. However, after considering the metabolic and demographic variables as possible influences in multivariate regression, we found that the status of serum vitamin D, MDA, and A1GPA were able to modify the *VDR* methylation profile of adolescents.

Meyer and Bornaman (51) demonstrated this by observing that the expression of the *VDR* gene is influenced by its plasma vitamin D levels and its methylation. However, this study has a methodological design quite different from ours, since these authors studied adults with the objective of correlating a specific transcription factor of immune cells, CDX-2, with *VDR* gene methylation, without analyzing correlations with polymorphisms in this gene.

While on the one hand the methylation profile influences VDR activity, improving the release of 25(OH)D3 (51), few studies have verified whether any polymorphic genotype would also be a factor influencing methylation of the *VDR* gene. Only two studies (52,20) had verified the influence of the Bb genotype of the Bsml polymorphism on the methylation profile of the *VDR* gene, but the context of this study was very different from ours. They studied elderly subjects over 65 years of age to verify the degree of methylation of the *VDR* gene in relation to light exposure, and the influence of all polymorphisms, and found a positive relationship with mutant Bsml alleles increasing methylation of the *VDR* gene, whereas the mutant alleles Takl and Fokl decreased methylation.

It is noteworthy that we did not find any hypermethylated adolescents in our sample, only hypomethylated and unmethylated adolescents, with the VDR of these being suitable for transcription. In addition, other factors act to control gene expression such as histone modification, transcription factors, and micro RNA (50), factors that were not analyzed in this study. These findings lead to the need for further studies with this type of population, or even with adults/elderly, to provide an outcome relating the Bsml polymorphism of the *VDR* gene with its methylation.

Although our primary hypothesis that the Bsml genotype would influence the *VDR* methylation profile has not been confirmed, environmental factors analyzed by us (serum vitamin D levels, inflammatory markers and oxidative stress) were intervening variables for the modulation of the methylation profile of this gene, this being the main finding of our study. Therefore, we demonstrated that environmental factors, rather than genetic ones, were better able to control *VDR* expression, and that lifestyle was an important factor for the health of this population.

Our study also showed that inflammation reduces VDR activity, indicating that the inflammatory process influences *VDR* gene expression. This implies that the inflammatory process hinders the action of the vitamin D receptor. However, this data should be viewed with caution since, if an association was seen with AIGPA, the risk factor was only 3 %. In addition, we found no relationship of the methylation profile of the *VDR* gene to CRP, which is an inflammatory marker similar to AIGPA, so further studies are needed to categorically confirm this statement. Cytokine analyses are suggested, as these markers are more directly indicative of systemic inflammation.

Regarding oxidative stress status (53), it negatively regulates the expression of *VDR* in endothelial cells. Similarly, eight weeks of vitamin D supplementation increased total antioxidant activity and glutathione peroxidase, thus demonstrating beneficial effects on oxidative stress (54). However, our data is in the opposite direction of the previous literature, since adolescents with higher serum vitamin D levels had higher lipid peroxidation. This data would indicate vitamin D as a risk factor for oxidative stress, contrary to expectations that vitamin D reduces oxidative stress. One possible explanation is the fact that in the present study we analyzed only one indicator of oxidative stress, so that the effect found may have been a random statistical result.

The clinical interpretation of our findings demonstrates that greater care is needed with habits that stimulate vitamin D synthesis, because even in healthy adolescents the literature shows a high prevalence of hypovitaminosis D in those from Northeastern Brazil (34), Southern Brazil (23), Southeast Brazil (10), and also worldwide (55,56). In addition, there is a relationship between vitamin D deficiency and future onset of fertility-related diseases, especially in the female population, such as endometriosis, breast cancer, and polycystic ovary syndrome (57). However, there are no reports that adolescents exhibit immediate damage from vitamin D deficiency, as is the case with adults and the elderly (58,59).

Therefore, genotype did not appear to be an influencing factor on the methylation profile of the *VDR* gene, but environmental factors such as serum vitamin D levels, inflammatory markers and oxidative stress should be considered. Thus, even in adolescents, the physiological lifestyle and profile should already be taken into account when dealing with the problem of hypovitaminosis D.

## CONCLUSION

Given the above, we conclude that the methylation profile of the *VDR* gene is not influenced by the different Bsml polymorphism genotypes in a population of adolescents, but serum vitamin D, and markers of oxidative stress (MDA) and inflammation (A1GPA) were able to modulate this profile when analyzed as influencing factors.

The limitations of our study include the fact that we did not analyze any other markers of the inflammatory process, such as cytokines, as well as of oxidative stress, such as glutathione peroxicity. For this reason, further studies are needed to verify the relationship between genetics and epigenetics, and their possible influences on vitamin D cell receptor activity.

## REFERENCES

1. Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crnceanu-Orlic Z, Anic B. Vitamin D: vitamin from the past and hormone of the future. *Lijec Vjesn* 2011;133:194-204.
2. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier MC. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine* 2010;6:552-7. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.09.018
3. Shah-Bidar S, Neyestani TR, Djazayery A. Efficacy of vitamin D3-fortified-yogurt drink on anthropometric, metabolic, inflammatory and oxidative stress biomarkers according to vitamin D receptor gene polymorphisms in type 2 diabetic patients: a study protocol for a randomized controlled clinical trial. *BMC Endocr Disord* 2011;22:12. DOI: 10.1186/1472-6823-11-12
4. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, González-Gross M, Valtuena J, De Hennauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic?. *Am J Clin Nutr* 2016;103:1033-44. DOI: 10.3945/ajcn.115.120873
5. Shea MK, Booth SL, Massaro JM, Jacques PF, D'Agostino RB Sr, Dawson-Hughes B, et al. Vitamin K and vitamin D status: associations with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:313-20. DOI: 10.1093/aje/kwm306
6. Argacha JF, Egrise D, Pochet S, Fontaine D, Lefort A, Libert F, et al. Vitamin D deficiency-induced hypertension is associated with vascular oxidative stress and altered heart gene expression. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;58:65-71. DOI: 10.1097/FJC.0b013e31821c832f
7. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* 2007;18:771-7. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2007.02.002

8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30. DOI: 10.1210/jc.2011-0385
9. Danik JS, Manson JE. Vitamin d and cardiovascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2012;14:414-24. DOI: 10.1007/s11936-012-0183-8
10. Oliveira RM, Novaes JF, Azevedo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr* 2014;17:787-94. DOI: 10.1017/S1368980013001225
11. Codoñer-Franch P, Tavárez-Alonso S, Simó-Jordá R, Laporta-Martín P, Carratalá-Calvo A, Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr* 2012;161:848-54. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.04.046
12. Fetahu IS, Höbaus J, Kállay E. Vitamin D and the epigenome. *Front Physiol* 2014;29:164. DOI: 10.3389/fphys.2014.00164
13. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LG. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53:625-33. DOI: 10.1590/S0004-2730200900500015
14. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008;358:1148-59. DOI: 10.1056/NEJMra072067
15. Wang Y, Leung FC. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene markers. *Bioinformatics* 2004;20:1170-7. DOI: 10.1093/bioinformatics/bth059
16. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002;16:6-21. DOI: 10.1101/gad.947102
17. Jones PA, Baylin SB. The epigenomics of cancer. *Cell* 2007;128:683-92. DOI: 10.1016/j.cell.2007.01.029
18. Cobayashi F, Lourenço BH, Cardoso MA. 25-Hydroxyvitamin D3 Levels, BsmI Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *Int J Mol Sci* 2015;16:12531-46. DOI: 10.3390/ijms160612531
19. Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *Lancet* 2010;376:180-8. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0
20. Beckett EL, Jones P, Veysey M, Duesing K, Martin C, Furst J, et al. VDR gene methylation as a molecular adaption to light exposure: Historic, recent and genetic influences. *Am J Hum Biol* 2017;29. DOI: 10.1002/ajhb.23010
21. Gozdzik A, Zhu J, Wong BY, Fu L, Cole DE, Parra EJ. Association of vitamin D binding protein (VDBP) polymorphisms and serum 25(OH)D concentrations in a sample of young Canadian adults of different ancestry. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011;127:405-12. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.009
22. Perna L, Felix JF, Breitling LP, Haug U, Raum E, Burwinkel B, et al. Genetic variations in the vitamin D binding protein and season-specific levels of vitamin D among older adults. *Epidemiology* 2013;24:104-9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e318276c4b0
23. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr* 2012;12:62. DOI: 10.1186/1471-2431-12-62
24. Didriksen A, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjørgaard M, Svartberg J, Joakimsen RM, et al. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *European Journal of Endocrinology* 2013;169:559-67. DOI: 10.1530/EJE-13-0233
25. Muindi JR, Adjei AA, Wu ZR, Olson I, Huang H, Groman A, et al. Serum vitamin D metabolites in colorectal cancer patients receiving cholecalciferol supplementation: correlation with polymorphisms in the vitamin D genes. *Horm Cancer* 2013;4:242-50. DOI: 10.1007/s12672-013-0139-9
26. Soroush N, Radfar M, Hamidi AK, Abdollahi M, Qorbani M, Razi F, et al. Vitamin D receptor gene FokI variant in diabetic foot ulcer and its relation with oxidative stress. *Gene* 2017;599:87-91. DOI: 10.1016/j.gene.2016.11.012
27. de Medeiros Cavalcante IG, Silva AS, Costa MJ, Persuhn DC, Issa CT, de Luna Freire TL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol* 2015;66:10-6. DOI: 10.1016/j.exger.2015.03.011
28. Issa CT, Silva AS, Toscano LT, Medeiros MS, Persuhn DC, da Silva Diniz A, et al. Relationship between cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects: Cardiometabolic profile, vitamin D status and BsmI polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects. *Exp Gerontol* 2016;81:56-64. DOI: 10.1016/j.exger.2016.04.020
29. Bishop KS, Ferguson LR. The interaction between epigenetics, nutrition and the development of cancer. *Nutrients* 2015;7:922-47. DOI: 10.3390/nu7020922
30. Zhang Y, Elgizouli M, Schöttker B, Hollecze B, Nieters A, Brenner H. Smoking-associated DNA methylation markers predict lung cancer incidence. *Clin Epigenetics* 2016;8:127. DOI: 10.1186/s13148-016-0292-4
31. Rönn T, Ling C. DNA methylation as a diagnostic and therapeutic target in the battle against Type 2 diabetes. *Epigenomics* 2015;7:451-60. DOI: 10.2217/epi.15.7
32. Maamar BM, Nilsson E, Sadler-Riggleman I, Beck D, McCarrey JR, Skinner MK. Developmental origins of transgenerational sperm DNA methylation epimutations following ancestral DDT exposure. *Developmental Biology* 2019;445:280-93. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.11.016
33. Switzky OJ, Müllner E, Wagner KH, Brath H, Aumüller E, Haslberger AG. Vitamin and antioxidant rich diet increases MLH1 promoter DNA methylation in DMT2 subjects. *Clin Epigenetics* 2012;4:19. DOI: 10.1186/1868-7083-4-19
34. Santos Araújo EPD, Queiroz DJM, Neves JPR, Lacerda LM, Gonçalves MDCR, Carvalho AT. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in adolescent students of a capital of northeastern Brazil. *Nutr Hosp* 2017;34:1416-23. DOI: 10.20960/nh.1097
35. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res* 1988;16:1215. DOI: 10.1093/nar/16.3.1215
36. Pani MA, Knapp M, Donner H, Braun J, Baur MP, Usadel KH, et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes* 2000;49:504-7. DOI: 10.2337/diabetes.49.3.504
37. Lima RPA, do Nascimento RAF, Luna RCP, Persuhn DC, da Silva AS, da Conceição Rodrigues Gonçalves M, et al. Effect of a diet containing folate and hazelnut oil capsule on the methylation level of the *ADRB3* gene, lipid profile and oxidative stress in overweight or obese women. *Clin Epigenetics* 2017;9:110. DOI: 10.1186/s13148-017-0407-6
38. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8. DOI: 10.1016/0003-2697(79)90738-3
39. Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT. Food Science and Technology* 1995;28:25-30. DOI: 10.1016/S0023-6438(95)80008-5
40. SBC/SB/SBN. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Sociedade Brasileira de Hipertensão. Sociedade Brasileira de Fisiologia. VI Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2010;95:1-51.
41. Picheth G, Bresolin PL, Pereira O, Jaworski MCG, Santos CM, Pinto AP, et al. Mucoproteína versus alfa-1-glicoproteína ácida: o que quantificar? *J Bras Patol Med Lab* 2002;38:87-91. DOI: 10.1590/S1676-244420020000200004
42. Trinder P. Determination of Glucose in Blood Using Glucose Oxidase with an Alternative Oxygen Acceptor. *Annals of Clinical Biochemistry* 1969;6:24-7. DOI: 10.1177/000456326900600108
43. Maunakea A, Nagarajan R, Bilenky M, Ballinger TJ, D'Souza C, Fouse SD, et al. Conserved role of intragenic DNA methylation in regulating alternative promoters. *Nature* 2010;466:253-7. DOI: 10.1038/nature09165
44. Cobayashi F, Lourenço BH, Cardoso MA. 25-Hydroxyvitamin D3 Levels, BsmI Polymorphism and Insulin Resistance in Brazilian Amazonian Children. *Int J Mol Sci* 2015;16:12531-46. DOI: 10.3390/ijms160612531
45. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr* 2012;12:62. DOI: 10.1186/1471-2431-12-62
46. Li L, Wu B, Yang L, Yin G, Wei W, Sui S, Liu J. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with pancreatic cancer: A pilot study in a North China Population. *Oncol Lett* 2013;5:1731-5. DOI: 10.3892/ol.2013.1215
47. Zhao Y, Liao S, He J, Jin Y, Fu H, Chen X, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with metabolic syndrome: a case-control design of population-based cross-sectional study in North China. *Lipids Health Dis* 2014;13:129. DOI: 10.1186/1476-511X-13-129
48. Saccone D, Asani F, Bornman L. Regulation of the vitamin D receptor gene by environment, genetics and epigenetics. *Gene* 2015;561:171-80. DOI: 10.1016/j.gene.2015.02.024
49. von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Odum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol* 2010;11:344-9. DOI: 10.1038/ni.1851
50. Chandel N, Husain M, Goel H, Salhan D, Lan X, Malhotra A, et al. VDR hypermethylation and HIV-induced T cell loss. *J Leukoc Biol* 2013;93:623-31. DOI: 10.1189/jlb.0812383

51. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15:438-49. DOI: 10.4158/EP09101.ORR
52. Meyer V, Bornman L. Cdx-2 polymorphism in the vitamin D receptor gene (VDR) marks VDR expression in monocyte/macrophages through VDR promoter methylation. *Immunogenetics* 2018;70:523-32. DOI: 10.1007/s00251-018-1063-5
53. Zhong W, Gu B, Gu Y, Groome LJ, Sun J, Wang Y. Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;140:56-62. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.017
54. Sepehrmanesh Z, Kolahdooz F, Abedi F, Mazrooi N, Assarian A, Asemi Z, et al. Vitamin D Supplementation Affects the Beck Depression Inventory, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Patients with Major Depressive Disorder: A Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Nutr* 2016;146:243-8. DOI: 10.3945/jn.115.218883
55. Durá-Travé T, Gallinas-Victoriano F, Chueca-Guindulain M, Berrade-Zubiri S. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr & Diabetes* 2017;7:248. DOI: 10.1038/nutd.2016.50
56. Jazayeri M, Moradi Y, Rasti A, Nakhjavani M, Kamali M, Baradaran HR. Prevalence of vitamin D deficiency in healthy Iranian children: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran* 2018;32:83. DOI: 10.14196/mjri.32.83
57. Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225-35. DOI: 10.1111/ijcp.12031
58. Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011;29:636-45. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834320f9
59. Pittas AG, Sun Q, Manson JE, Dawson-Hughes B, Hu FB. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2010;33:2021-3.



## Trabajo Original

Pediatría

### Prácticas y creencias habituales en la preparación de la alimentación complementaria infantil en una muestra española: estudio transversal

*Common practices and beliefs in the preparation of complementary infant feeding in a Spanish sample: a cross-sectional study*

Rocío Zamanillo-Campos<sup>1,2</sup>, Laia Rovira-Boixadera<sup>2</sup> y Tara Rendo-Urteaga<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares. Palma, Islas Baleares. <sup>2</sup>Academia Española de Nutrición y Dietética (AEND). Navarra. <sup>3</sup>Fundación Onkologikoa. Donostia-San Sebastián

#### Resumen

**Introducción:** la alimentación complementaria junto con la leche materna debe permitir cubrir las necesidades nutricionales de los niños a partir de los 6 meses de edad. Las prácticas alimentarias inadecuadas determinan una ingesta nutricional deficiente. El objetivo de este estudio fue conocer las prácticas alimentarias en los hogares españoles en relación con la preparación y elaboración de la alimentación infantil.

**Metodología:** se realizó un estudio transversal mediante una encuesta *online* en adultos residentes en España y no institucionalizados, encargados de la preparación de la alimentación infantil de menores de 2 años.

**Resultados:** la encuesta fue respondida por 1944 personas ( $37,4 \pm 6$  años; 65,5 % mujeres). El 72 % de los encuestados prepara principalmente triturados y el 21 % utiliza papillas comerciales frecuentemente. El calabacín (39 %), el pollo (62 %), la merluza (64 %) y el plátano (44 %) son los alimentos más utilizados. El hervido (63 %) y la congelación (59 %) son las técnicas culinarias y de conservación más practicadas. Se identificó el uso inadecuado de la sal y algunos alimentos no seguros (pescados de gran tamaño y acelgas), así como un uso por debajo de las recomendaciones para el aceite de oliva y el huevo.

**Conclusión:** los españoles encargados de la alimentación de los niños menores de 2 años prefieren los alimentos triturados. Aunque son conscientes de que la alimentación preparada en casa es nutricionalmente mejor, en ciertas ocasiones ofrecen papillas comerciales. Además, se han detectado algunas prácticas inadecuadas, por lo que parecen necesarias políticas de educación nutricional destinadas a los responsables de la elaboración de la alimentación infantil.

#### Abstract

**Introduction:** complementary feeding together with breast milk should cover the nutritional needs of children from 6 months onwards. Thus, inadequate dietary practices can lead to poor nutritional intake. The objective of this study was to examine infant food handling and cooking in Spanish households.

**Methodology:** a cross-sectional study was carried out using an online survey in non-institutionalized adults living in Spain who usually prepare infant food for children under 2 years of age.

**Results:** a total of 1,944 people ( $37.4 \pm 6$  years; 65.5 % women) answered the survey. Of these, 72 % prepared mainly mashed foods and 21 % used store-bought baby cereals frequently. Zucchini (39 %), chicken (62 %), hake (64 %) and banana (44 %) were the most commonly used foods. Boiling (63 %) and freezing (59 %) were the most widely used culinary and preservation practices. An inappropriate use of salt and some unsafe foods (large fish and chard) was identified, whereas olive oil and eggs were offered below the current nutritional recommendations.

**Conclusion:** the population surveyed preferred to use mashed foods to feed children under 2 years of age. Even though they were aware that homemade food is nutritionally better, on certain occasions they offer store-bought baby cereal. Furthermore, some inappropriate feeding practices were detected, highlighting the need to implement nutritional education policies regarding infant food preparation.

#### Keywords:

Infant. Complementary feeding. Weaning. Dietary habits. Food Handling. Food Safety.

Recibido: 20/01/2021 • Aceptado: 20/05/2021

Registro/publicación del protocolo del estudio: el identificador único del protocolo en ClinicalTrials.gov es LIDL-PPIC-2018. Clinical Trials Identifier (NCT number): NCT03675607.

Financiación: este trabajo ha sido financiado por LIDL España S.L., que se ha encargado de realizar la encuesta previamente diseñada por miembros independientes de la Academia Española de Nutrición y Dietética. Los resultados crudos de la encuesta se suministraron a las autoras de este artículo, quienes han analizado y redactado el trabajo de forma independiente sin recibir remuneración para tal fin.

Conflictos de intereses: las autoras afirman no tener ningún tipo de conflicto de intereses para el presente artículo.

Zamanillo-Campos R, Rovira-Boixadera L, Rendo-Urteaga T. Prácticas y creencias habituales en la preparación de la alimentación complementaria infantil en una muestra española: estudio transversal. Nutr Hosp 2021;38(5):919-934

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03527>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

Rocío Zamanillo Campos. Instituto de Investigación Sanitaria de las Islas Baleares. Hospital Universitario Son Espases. Carretera de Valldemossa, 79. 07120 Palma, Islas Baleares  
e-mail: oicorzc@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad es la forma óptima de alimentación infantil (AI), pues aporta los nutrientes necesarios para un correcto crecimiento (1,2). A partir de esta edad, la OMS recomienda introducir alimentos que sean seguros y apropiados para la edad (alimentación complementaria, AC), manteniéndose simultáneamente la lactancia materna (LM) hasta los 2 años o más (2,3). La AC debe tener una frecuencia y cantidad suficientes, y una consistencia, textura y variedad adecuadas que, junto con la LM, permitan cubrir las necesidades nutricionales de los niños en este periodo de crecimiento (1-3).

En las últimas décadas, en todo el mundo, incluyendo España, los alimentos triturados han sido la opción más habitual para iniciar la AC (4), si bien en los últimos años se ha puesto en valor la AC a base de trozos sólidos de alimentos, práctica conocida como *baby-led weaning* (BLW) (3).

La forma de preparar los alimentos y su presentación determinará la adecuación de estos para la AI (3). Por eso, educar a los cuidadores en temas relacionados resulta fundamental ya que, según la OMS, las prácticas alimentarias inadecuadas son un determinante de ingesta insuficiente de mayor importancia que la disponibilidad de alimentos en el hogar (3). Además, la AI recibe cada vez más atención debido a la alta prevalencia de enfermedades relacionadas con los hábitos de alimentación inadecuados durante etapas tempranas del desarrollo, como son la obesidad y la diabetes de tipo 2 (5-7). En los dos primeros años de vida y durante la AC se instauran las bases de unos hábitos alimentarios que perdurarán toda la vida (8,9), por lo que atender a esta etapa desde el punto de vista nutricional y dietético es un tema de salud pública que requiere mayor atención (10-12).

Siendo así, y ante la falta de estudios en España, el objetivo de este proyecto fue describir las prácticas alimentarias relacionadas con la preparación y elaboración de la AC destinada a niños/as hasta los 2 años de edad en los hogares españoles. Ello permitirá conocer el grado de conocimiento de esta población a la hora de preparar los alimentos infantiles, valorar la calidad de la dieta infantil y detectar posibles mejoras en la elaboración de estos alimentos.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio transversal que recogió información autorreportada mediante una encuesta *online* diseñada *ad-hoc* sobre las opiniones, aptitudes y comportamientos de la población española en relación con la preparación de la alimentación complementaria infantil. Previamente al inicio del estudio se creó un protocolo de investigación siguiendo las guías STROBE-nut (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology-nutritional epidemiology*) y se registró en el portal ClinicalTrials.gov con el código identificador NCT03675607.

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

Los potenciales participantes fueron personas incluidas en una base de datos privada española (Netquest Iberia) que cuenta con más de 100.000 sujetos del territorio español disponibles, de todos los rangos de edad entre los 18 y los 65 años, de ambos性, incluyendo todas las comunidades autónomas, con diferentes niveles de estudios (no universitarios y universitarios) y diferentes niveles de ingresos. Esta base de datos está constituida como un panel cerrado a partir del cual se invita, mediante selección aleatoria simple, a los participantes de forma individualizada y concreta para realizar una encuesta, que se seleccionan en función de sus características y representatividad idónea para el objetivo de la evaluación. El panel de participantes cuenta con la certificación ISO 26362, que representa el nivel de calidad contrastado en métodos de captación, panelización y trato del panelista y de sus datos.

Para alcanzar el objetivo de este estudio, el cálculo de la muestra mínima representativa de la población española correspondió a la cumplimentación de 385 encuestas en el territorio nacional para tener un nivel de confianza del 95 % de que el valor real está dentro del ± 5 % (margen de error) del valor registrado. Sin embargo, para asegurar la diversidad geográfica de los participantes, y sobre la base de las características del panel utilizado, se marcó el objetivo de alcanzar el máximo de encuestas posibles en el período de 10 días en que estuvo abierta la encuesta, realizando una selección aleatoria simple entre todos los sujetos disponibles en el panel y asegurando llegar al cálculo de muestra mínima anteriormente indicada.

Los criterios de elegibilidad fueron: adultos residentes en España, de entre 18 y 65 años de edad, no institucionalizados y que preparasen alimentos a niños/as menores de 2 años al menos una vez por semana en la actualidad o en el pasado. Para participar no se consideró discriminatorio el hecho de no tener hijos, dado que la opinión, conocimientos y prácticas de las personas que, por profesión, elaboran purés caseros (como, por ejemplo, los trabajadores de guarderías), así como de quienes se encargan de su cuidado y alimentación (como los abuelos), es de interés para el objetivo principal del estudio. El reclutamiento de los participantes se llevó a cabo a través de la misma encuesta, que incluyó preguntas de cribado discriminatorias entre aquellos panelistas que cumplían los criterios de elegibilidad frente a los que incumplían dichos criterios.

## INSTRUMENTO DE RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES DE ESTUDIO

Se creó una encuesta *ad hoc*, *online* y autoadministrada. La encuesta (Anexo 1) consistió en tres bloques de preguntas organizadas de la siguiente forma: Bloque 1: datos sociodemográficos de los participantes (edad, sexo, estado civil, nivel de estudios, ocupación actual, comunidad autónoma, número de habitantes de la población de residencia y las preguntas de cribado); Bloque 2: sobre la preparación de la alimentación infantil, que incluye las principales características de selección y cantidad

de ingredientes, los tiempos y técnicas de cocción, la higiene, las formas de procesado y conservación de los alimentos; Bloque 3: sobre las opiniones alrededor de las papillas comerciales. El cuestionario se diseñó, en su mayoría, con preguntas cerradas de respuesta múltiple y algunas de ellas con escalas de Likert de cuatro puntos.

Así, las variables principales del estudio fueron: el tipo o textura de la alimentación complementaria; la selección y las cantidades de los distintos ingredientes para la preparación de la AC, incluyendo verduras, tubérculos, carnes, pescados, huevo, arroz, pasta, sémola, pan, frutas, aceite de oliva, sal y otros ingredientes usados en combinación, como las legumbres; las técnicas culinarias y de higiene y conservación utilizadas.

## DESARROLLO DEL ESTUDIO

Entre abril y mayo de 2018 se creó la encuesta escrita y se realizó un pilotaje interno para valorar su funcionalidad y operatividad, lo que permitió evaluar si seguía las rutas marcadas (saltos entre preguntas) y ajustar el tiempo requerido para completarla a no más de 15 minutos. Tras optimizar el cuestionario online, se envió una invitación a los sujetos preseleccionados mediante selección aleatoria simple en el mes de junio de 2018, que estuvo abierta durante 10 días. Los sujetos que aceptaron participar tuvieron que realizar un registro web donde se recopilaron los datos sociodemográficos, y luego respondieron unas preguntas de cribado que permitieron incluir tan solo a aquellas personas que cumplían con los criterios de elegibilidad. Cada participante podía acceder mediante un código de acceso único, personalizado y anónimo.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados con el software estadístico Stata 14 (Stata Corp., College Station, TX, EUA). Se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas en la encuesta. Las variables categóricas se presentan en forma de frecuencias relativas o porcentajes y las cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DE). Se realizó una comparación de proporciones con la prueba del chi cuadrado, considerando un nivel de significancia del 5 %.

## RESULTADOS

### DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La encuesta fue respondida por 1944 personas (edad media,  $37,4 \pm 6$ ; 65,5 % mujeres) de las comunidades autónomas de Madrid (19,9 %), Cataluña (20,1 %), Galicia (19,9 %), Comunidad Valenciana (20,2 %) y Andalucía (20 %). Las características de la población encuestada se presentan en la tabla I.

## PRÁCTICAS HABITUALES EN LA PREPARACIÓN DE ALIMENTOS INFANTILES

El 72 % de los encuestados declararon preparar la AI principalmente en forma de triturados, mientras que el 28 % lo hacen al estilo BLW. Las mujeres emplean el método BLW en mayor proporción que los hombres ( $p = 0,01$ ), siendo las de 36 a 40 años las que más utilizan este método ( $p = 0,021$ ).

Entre aquellos que practican el BLW, el 86 % creen que la técnica o forma de cortar los ingredientes afecta a la capacidad que tendrá el niño/a para gestionar los alimentos (cogerlos, llevarlos a la boca, riesgo de atragantamiento). Más de la mitad (55 %) presentan los alimentos en forma de cuadrados; el 30 % lo hacen en forma de rectángulos alargados; el 20 % los aplastan con el tenedor, y el 10 % apenas los cortan. El 54 % creen que la forma de preparar los ingredientes afecta al contenido nutricional del plato. Así pues, el 15 % de los participantes que trituran los alimentos piensan que esta técnica culinaria afecta al contenido nutricional del puré.

Para el 91 % de los participantes, los purés elaborados en casa son mejores que las papillas comerciales. Sin embargo, el 73 % dijeron utilizarlas en ocasiones especiales y el 30 % indicaron que nunca compran papillas comerciales. Uno de cada tres participantes dijo utilizar estos preparados porque no tiene tiempo y un 21 % los utiliza de forma habitual.

Para conseguir la textura deseada de los alimentos triturados, la mayor parte de los encuestados utilizan técnicas que consiguen una textura fina mediante batidora tipo Minipimer® (55 %), robot de cocina tipo Thermomix® (26 %) o batidora tipo vaso americano (13,5 %), mientras que el pasapurés lo utilizan solo un 4 % de los encuestados y únicamente el 2 % aplastan los ingredientes con el tenedor. Los participantes más jóvenes (31-25 años) usan con más frecuencia el robot de cocina ( $p < 0,001$ ).

Las figuras 1 y 2 presentan las diferentes formas de preparación de carnes, verduras y pescados y el uso de condimentos como el aceite y la sal en la preparación de los alimentos dirigidos a la población infantil.

## ALIMENTOS MÁS UTILIZADOS

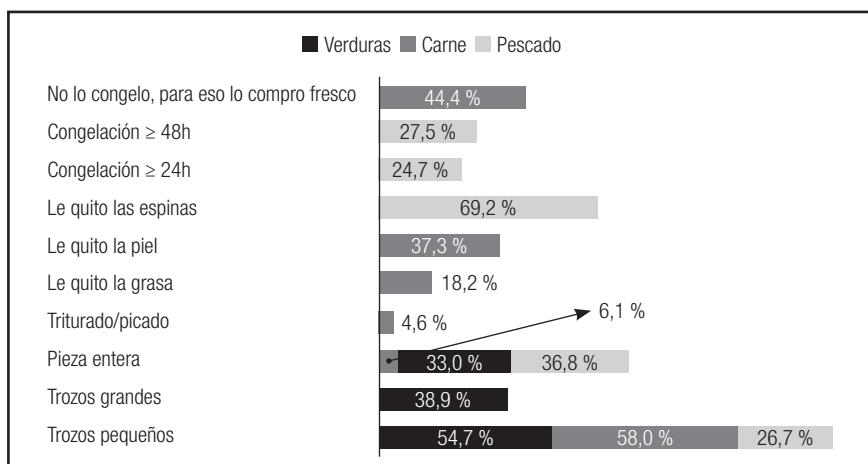
En la figura 3 se muestran los alimentos más empleados por los encuestados de entre los grupos de verduras y tubérculos, carnes, pescados y frutas para elaborar los platos destinados a la AI. Además de estos, otros alimentos utilizados en menor medida son las espinacas, el emperador, el atún y el cazón.

Además, el 71 % de los participantes utilizan el huevo para preparar los alimentos infantiles, pero solo el 64 % lo utilizan entero. Las mujeres ( $p < 0,001$ ) y el grupo de edad entre 36 y 40 años ( $p = 0,001$ ) suelen utilizar huevo en las preparaciones con mayor frecuencia.

Por otro lado, el 93 % de los participantes indicaron utilizar otro tipo de alimentos, como el arroz (81 %), la pasta (62 %), el pan (53 %) o la sémola (20 %).

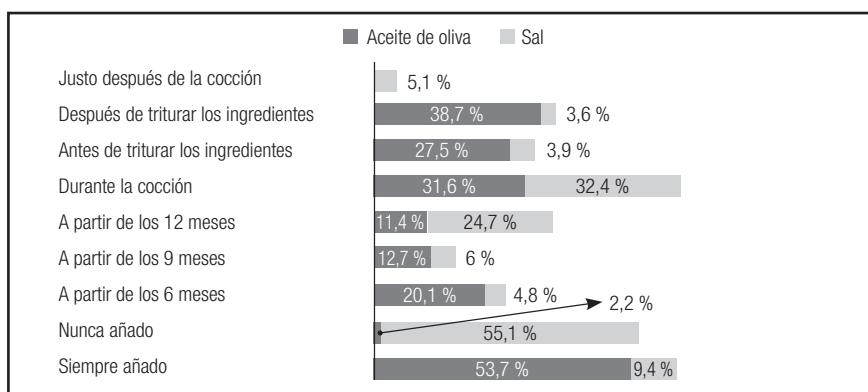
**Tabla I.** Características sociodemográficas de la población encuestada

	<b>Hombres (n = 675)</b>	<b>Mujeres (n = 1269)</b>	<b>Total (n = 1944)</b>
Distribución por sexos	34,7 %	65,3 %	100 %
Edad (años)	39,3 ± 6	36,4 ± 5,7	37,4 ± 6
<i>Rangos de edad (años)</i>			
18 a 25	0,4 % (8)	2,6 % (50)	3,0 % (58)
26 a 30	1,9 % (37)	6,8 % (133)	8,7 % (170)
31 a 35	5,3 % (103)	16,8 % (327)	22,1 % (430)
36 a 40	12,9 % (251)	24,4 % (475)	37,3 % (726)
41 a 45	9,7 % (189)	12,5 % (243)	22,2 % (432)
46 o más	4,5 % (87)	2,1 % (41)	6,6 % (128)
<i>Estado civil</i>			
Soltero/a	1,4 % (27)	4,5 % (88)	5,9 % (115)
Casado/a o viviendo en pareja	32,0 % (622)	58,4 % (1135)	90,4 % (1757)
Separado/a o divorciado/a	1,4 % (25)	2,3 % (45)	3,6 % (70)
Viudo/a	0,0 % (0)	0,1 % (2)	0,1 % (2)
<i>Nivel de estudios</i>			
Sin estudios	0,1 % (2)	0,2 % (4)	0,3 % (6)
Primer grado	0,3 % (5)	0,8 % (15)	1,1 % (20)
Segundo grado. 1º ciclo	2,2 % (43)	3,5 % (68)	5,7 % (111)
Segundo grado. 2º ciclo	11,2% (218)	21,3% (414)	32,5% (632)
Tercer grado. 1º ciclo	6,0 % (118)	12,7 % (247)	18,8 % (365)
Licenciatura, grado. 2º ciclo	8,8 % (171)	16,7 % (325)	25,5 % (496)
Tercer grado. 3º ciclo	5,0 % (97)	8,5 % (166)	13,5 % (263)
Doctorado	1,1 % (22)	1,5 % (29)	2,6 % (51)
<i>Situación laboral</i>			
Activo	32,5 % (632)	47,3 % (919)	79,8 % (1551)
Retirado/pensionista/incapacitado	0,1 % (4)	0,3 % (6)	0,5 % (10)
Parado que ha trabajado anteriormente	1,5 % (29)	13,1 % (254)	14,6 % (283)
Parado en busca del primer empleo	0,1 % (2)	0,9 % (17)	1,0 % (19)
Estudiante	0,3 % (6)	0,9 % (17)	1,2 % (23)
Labores del hogar	0,1 % (2)	2,9 % (56)	3,0 % (58)
<i>Comunidad autónoma de residencia</i>			
Andalucía	6,6 % (128)	10,4 % (202)	17,0 % (330)
Cataluña	6,4 % (124)	13,2 % (257)	19,6 % (381)
Comunidad Valenciana	8,0 % (155)	13,2 % (257)	21,2 % (412)
Galicia	7,8 % (101)	17,4 % (338)	25,2 % (489)
Madrid	5,9 % (116)	11,1 % (216)	17,1 % (332)
<i>Datos demográficos (población)</i>			
< 50.000 habitantes	12,1 % (235)	25,2 % (490)	37,3 % (725)
≥ 50.000 habitantes	22,6 % (439)	40,1 % (780)	62,7 % (1219)
<i>Datos sobre los hijos</i>			
Hijos ≤ 2 años	20,1 % (393)	40,0 % (777)	60,2 % (1170)
Hijos > 2 años	14,5 % (284)	24,6 % (478)	39,2 % (762)
No tiene hijos	0,1 % (2)	0,6 % (10)	0,7 % (12)



**Figura 1.**

Técnicas de preparación de los principales ingredientes por tipo de alimento. Porcentaje de encuestados que utilizan cada técnica culinaria para cada uno de los ingredientes.



**Figura 2.**

Uso de aceite y sal en la preparación de la Al. Porcentaje de encuestados que utilizan el aceite de oliva o la sal según el momento de su adición durante el cocinado y la edad de introducción del condimento en la Al.

Las combinaciones de ingredientes empleadas con una incidencia superior al 5 % se muestran en la figura 4. Otras combinaciones de ingredientes empleadas con menor incidencia son la de verduras, carne y huevo (3,23 %) o la de legumbres y pescado (3,09 %).

#### CANTIDADES DE INGREDIENTES EMPLEADOS Y DE ALIMENTO QUE EL NIÑO CONSUME

El 82 % de los encuestados no pesan los ingredientes que emplean en la preparación de la Al. De aquellos que sí los pesan, el 86 % lo hacen en su forma cruda y el 14 % una vez cocidos. Los encuestados consideraron como cantidades adecuadas para un niño/a de 1 año: 63 g de verduras (incluyendo las patatas) y 40 g de pollo o merluza.

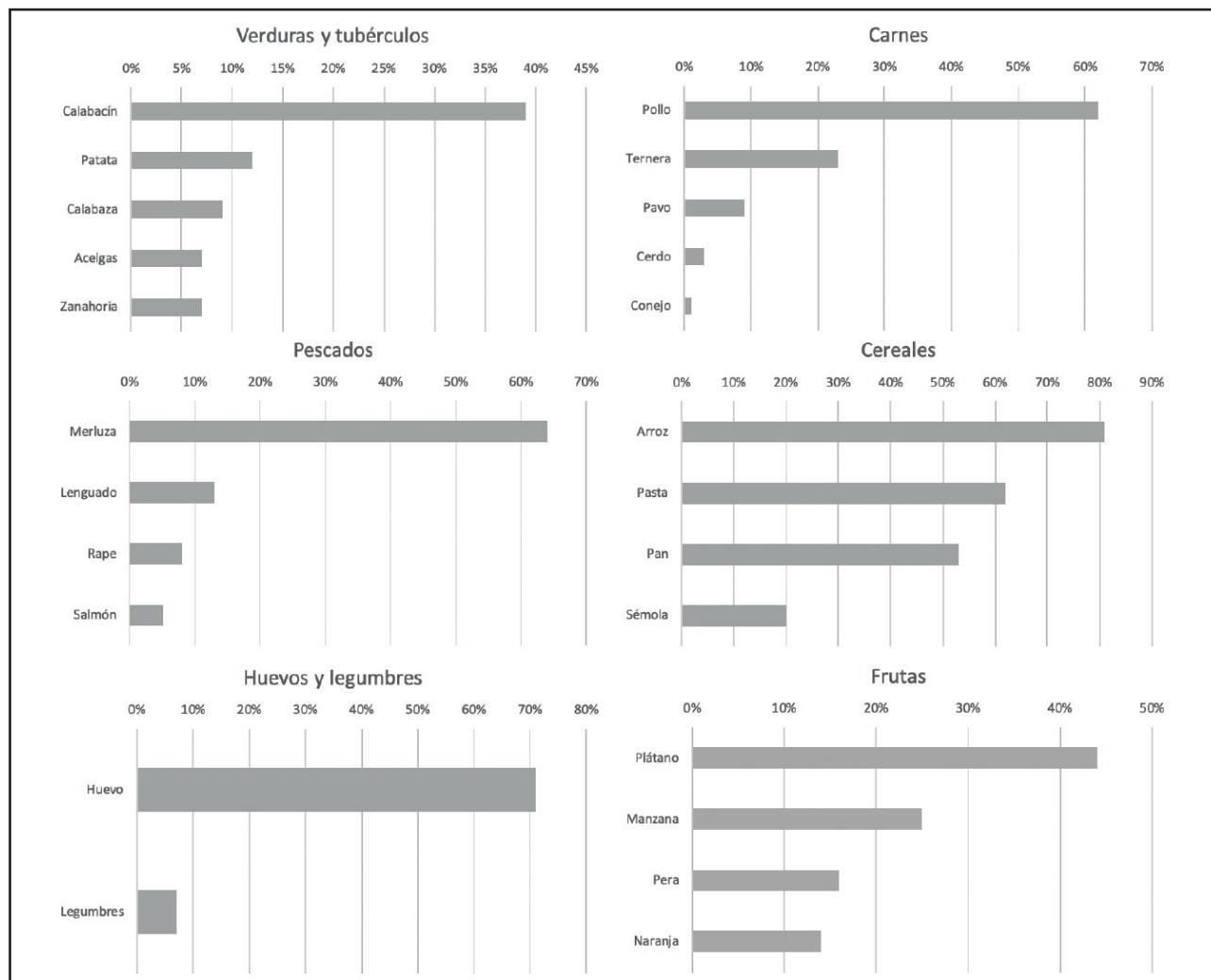
El 51 % de los encuestados indicaron que dejan que el niño/a decida la cantidad de alimento que quiere comer; el 32 % de los

participantes se aseguran de que el niño/a se termine todo lo que se le ha preparado; y el 17 % pactan con el niño/a la cantidad que este tiene que comer de lo que le han preparado. Las mujeres (54 %) dejan que el niño/a decida cuánto comer ( $p = 0,001$ ) y los adultos más jóvenes (18-25 años) se aseguran de que el niño/a coma todo lo que han preparado (46 %,  $p < 0,001$ ).

#### TIEMPOS Y TÉCNICAS DE COCCIÓN

El tiempo de cocción de los alimentos resultó ser un factor importante para el 92 % de los encuestados, aunque el 18 % no suelen tenerlo en cuenta y el 76 % de los participantes los cuecen hasta que estiman visualmente que los ingredientes están bien cocidos.

El orden de cocción de los distintos ingredientes se tiene en consideración por un 68 % de los encuestados, que ponen a

**Figura 3.**

Alimentos más utilizados en la preparación de la Al. Las verduras incluyen las hortalizas y los guisantes. Porcentaje de encuestados que utilizan los distintos alimentos por grupo y orden de uso.

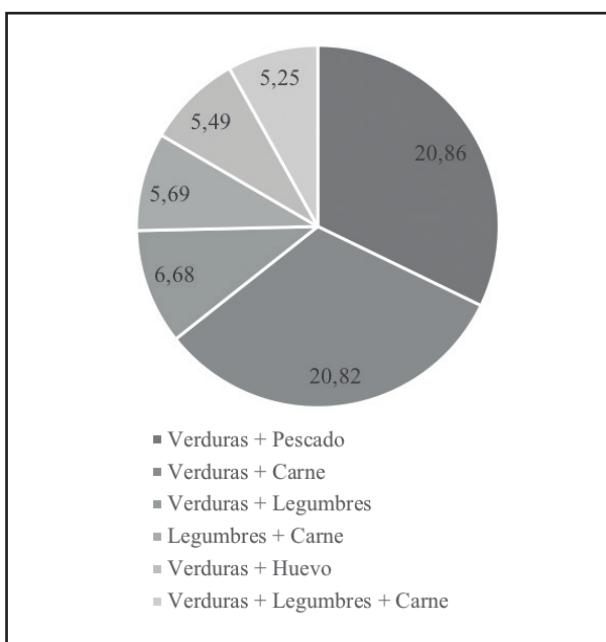
cocer primero aquellos alimentos que tardan más, mientras que el 32 % los pone a cocer todos a la vez. El 62 % de los encuestados utilizan el agua de cocción para la elaboración del puré final. Muchos de ellos creen, además, que hervir, cocinar al vapor o a la plancha un alimento puede afectar a su contenido nutricional (62 %). Las técnicas más utilizadas para cocer las verduras fueron el hervido (63,2 %), el vapor (30 %), el robot de cocina (26,3 %), la olla exprés (23,9 %), el horno (15,4 %) y por último el microondas (5,9 %). Sin embargo, en el caso de la preparación de las carnes o pescados se utiliza más la plancha (57,9 %), el hervido (36,4 %), el horno (23,6 %), el robot de cocina (22,7 %), la olla exprés (16 %), la fritura (8 %) y por último el microondas (5 %).

En relación con la cantidad de agua utilizada para hervir los ingredientes y su asociación con el contenido nutricional del plato, un 76 % piensan que sí influye. El 63 % de los encuestados añaden la cantidad de agua justa para cubrir los ingredientes,

mientras que un 6 % declaran no tenerlo en cuenta. De forma similar, el 62 % de los encuestados creen que es importante el tipo de agua con la que se cocinan los ingredientes en relación con el contenido nutricional final del plato. El agua más utilizada es la del grifo (52 %), seguida del agua mineral natural de mineralización débil (19 %), el agua osmotizada o filtrada del grifo (17 %) y el agua mineral natural de mineralización normal (12 %).

## FORMAS DE CONSERVACIÓN E HIGIENE

En relación con la higiene, el 97 % de los participantes indicaron que siempre se lavan las manos antes de preparar los alimentos destinados a la Al; el 96 % dijeron lavar siempre los ingredientes antes de ser preparados para su cocinado o consumo; y el 93 % indicaron que lavan siempre la superficie en la que manipulan los alimentos para preparar la comida del niño/a.



**Figura 4.**

Combinaciones más empleadas a la hora de preparar la Al. Porcentaje de encuestados que utilizan las distintas combinaciones de alimentos.

El 69 % de los encuestados dijeron preparar alimentos para más de un día. En este sentido, más de la mitad de los encuestados (53 %) creen que la técnica de conservación de los alimentos, como puede ser la congelación, el vacío o la conservación en la nevera, afecta al contenido nutricional de la preparación final, siendo esta creencia más frecuente entre las mujeres ( $p = 0,007$ ).

Por otro lado, en relación con la conservación de las preparaciones, el 83 % de los participantes indicaron que guardan la preparación final tal como será consumida (triturada o cortada), y el 17 % guardan los ingredientes cocinados pero sin triturar o cortar. La técnica más empleada para la conservación de los alimentos fue la congelación (59 %) seguida de la refrigeración (37 %). Aquellos que emplean la congelación como técnica de conservación indicaron que dejan los alimentos en el congelador una media de 12 días, mientras que los que utilizan la refrigeración los dejan una media de 2,5 días.

El 88 % de los que congelan los alimentos lo hacen el mismo día de su preparación; el 6 % los congelan recién hechos, aunque todavía estén calientes; y el 6 % restante los congelan después de permanecer en refrigeración durante un día. Además, el 2 % indicaron que a veces vuelven a congelar los alimentos una vez descongelados.

## CREENCIAS SOBRE LA PREPARACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN INFANTIL

A la hora de escoger los ingredientes de la Al, el 80 % de los participantes indicaron que es mejor la carne magra o con poca grasa, aunque el 51 % creen que es bueno que la carne tenga algo de grasa. Por otro lado, el 77 % no creen que la carne roja alimente

más que la carne blanca, y el 74 % no creen que el pescado alimente más que la carne; sin embargo, casi el 59 % creen que es más nutritivo el pescado fresco que el congelado. Finalmente, más de la mitad de los participantes (54 %) indicaron que son mejores las frutas maduras para elaborar los triturados, y el 59 % indicaron estar de acuerdo en que los ingredientes procedentes de la agricultura ecológica son de mayor calidad que aquellos que no lo son.

## DISCUSIÓN

Se realizó un estudio transversal mediante una encuesta *online* destinada a recoger datos sobre las prácticas y creencias habituales en la preparación de la Al en España. La mayor parte de la población encuestada sigue preparando los alimentos en forma de triturados. No obstante, uno de cada cuatro ofrece los alimentos al estilo BLW. Hasta la fecha no se tenían datos del seguimiento porcentual de la población española en la práctica del BLW, por lo que estos suponen una referencia de cara a nuevas evaluaciones futuras en las que presumiblemente podrían cambiar, dada su repercusión social y mediática (13,14). En el Reino Unido, un estudio realizado en 655 madres con hijos de entre 6 y 12 meses encontró que el 57 % practicaban el BLW (15), un porcentaje muy superior al descrito en este estudio. Mientras el BLW gana protagonismo, el uso de papillas comerciales lo pierde, lo cual puede deberse a que la población cada vez conoce mejor la composición nutricional de estos preparados (altos en azúcares y sal) (16). En este estudio se ha visto que, aunque la mayoría piensa que es mejor ofrecer purés caseros, el 21 % utiliza papillas comerciales habitualmente. En esta línea, el estudio de Theurich y cols. (2019) describió que el uso de preparados comerciales en la infancia es habitual y supera a menudo la preparación casera (16).

Los resultados de esta investigación muestran que la mitad de la población no añade aceite, pero sí sal a los alimentos para los niños/as menores de 2 años. Sin embargo, en esta población se recomienda el uso de aceite de oliva virgen extra con moderación (17) y evitar la adición de sal (18). La cantidad máxima orientativa de consumo de sal para este grupo de edad es de 1-2 g/día (19), una cantidad fácil de superar. Además, teniendo en cuenta que se ha descrito un estatus de déficit de yodo en la población infantil europea (20), se debería recomendar, además de la cantidad máxima, que la sal empleada en la Al sea yodada.

Por otro lado, se observó el uso extendido de acelgas y espinacas en la Al. Las recomendaciones indican que se debería evitar el uso de estos alimentos antes de los 12 meses (y, si se utilizan, no deben suponer más del 20 % del plato) por su contenido en nitratos y el riesgo de metahemoglobinemia que ello supone (19). En los niños de 1 a 3 años, estas hortalizas no deben suponer más de una ración al día (19). Por lo tanto, sería conveniente evaluar a qué edad los españoles comienzan a usar estas hortalizas y en qué cantidad.

En relación con el uso de pescados, se recomienda que los niños/as menores de 10 años eviten el consumo de pez espada o emperador, cazón, tintorera, lucio y atún (algunos de ellos utilizados por los encuestados de este estudio) debido a su elevado contenido en metilmercurio (21,22).

En cuanto al empleo del huevo en la AI, se ha identificado que una parte de la población podría estar evitando innecesariamente su uso entero a pesar de ser un alimento seguro y nutritivo, rico en proteínas y hierro. Este hecho puede estar relacionado con la creencia de que el huevo puede aumentar el colesterol sérico y que es potencialmente alergénico. No obstante, el uso del huevo entero en la población infantil podría llegar a ser diario (17).

Las combinaciones de ingredientes reportadas en este estudio demuestran que, cualitativamente, estas son nutricionalmente equilibradas ya que incluyen los tres grupos de alimentos que conforman el plato equilibrado y que contemplan las verduras, los cereales o los alimentos ricos en hidratos de carbono complejos como los tubérculos o las legumbres, y las proteínas en forma de carne, pescado, huevo y legumbres. Con el fin de establecer la adecuación nutricional de los platos preparados para los niños, es esencial conocer la cantidad de alimentos que se emplean. Sin embargo, en este estudio observamos que es poco frecuente pesar los ingredientes. Esta práctica puede tener implicaciones en la introducción a la AC, ya que es un proceso gradual en el que la cantidad (peso o volumen) de alimento varía en función de su densidad energética y composición, con el fin de asegurar un aporte suficiente de hierro, zinc y otros micronutrientes (18). En este sentido, la *Generalitat de Catalunya* (España) estableció en 2016 las cantidades máximas recomendadas de los diferentes alimentos para niños de 6 meses a 3 años (17). Sin embargo, la estrategia para asegurar estos aportes debe adaptarse a las señales de hambre-saciedad del niño, ofreciendo primero los alimentos más nutritivos sin tener que llegar a obligar a comer. De hecho, la OMS recomienda seguir los principios de la alimentación perceptiva, sin forzar a comer o distraer (2,3) ya que el apetito es diferente en cada niño. Por ello, es importante, además de la cantidad, el orden y la frecuencia con la que se ofrecen los alimentos.

La forma de preparar los alimentos afecta a su valor nutricional tal y como cree la mayoría de la población. El calor de la cocción, el tiempo y la técnica utilizada reducen el contenido de ciertas vitaminas y minerales, algunos aminoácidos y ácidos grasos, reduciéndose así el valor nutritivo de los alimentos (23). Aunque la técnica más empleada es el hervido, todas las técnicas culinarias son adecuadas si se usa la cantidad de agua óptima, se evitan tiempos excesivos de cocción y los alimentos se añaden al agua una vez está hirviendo (23). En cuanto al uso del microondas, la mayoría parecen no emplearlo. Sin embargo, esta técnica es segura si se utiliza con recipientes aptos y el alimento se cocina de forma homogénea (24). Además, la cocción con microondas suele preservar mejor el contenido de nutrientes de los alimentos que otros tipos de cocción, debido a que los tiempos son más cortos y el contacto con el agua es menor (23).

Por otro lado, el agua del grifo es la más empleada para elaborar la AI. Esta práctica es correcta ya que el agua del grifo potable, procedente de una red de distribución pública, pasa los correspondientes controles para garantizar que sea apta y saludable para su consumo (25). Sin embargo, en zonas de ganadería y agricultura intensiva, el nivel de nitratos del agua del grifo puede ser eventualmente alto para los más pequeños (hasta 50 mg/l) (26). En estos casos estaría justificado el uso de agua mineral para preparar los alimentos infantiles. No obstante, el nivel de nitratos

de la mayoría de las aguas de consumo público que abastecen los municipios donde habitan casi la mitad de la población española tiene niveles inferiores a 15 mg/l (26) y el agua del grifo puede utilizarse para beber y cocinar los alimentos de toda la familia.

La seguridad e higiene en la preparación de los alimentos infantiles también es un aspecto importante al tratarse de un grupo de población especialmente sensible. Además, los alimentos triturados o troceados son más susceptibles de contaminación, por lo que se deben preparar y manipular con especial cuidado y condiciones de higiene estrictas (17). En este sentido, prácticamente la totalidad de los participantes indicaron que siempre se lavan las manos antes de preparar la AI. Una vez preparados, los alimentos deben consumirse durante las 2 horas posteriores o en un máximo de 1 hora si la temperatura ambiente supera los 30 °C. En el caso de que esto no sea posible, se deben conservar en refrigeración o congelación (17). También es importante no descongelar los alimentos a temperatura ambiente sino hacerlo de forma segura en la nevera y nunca volver a congelarlos (27). Sin embargo, una práctica reportada en este estudio es la congelación de alimentos que previamente se han descongelado, práctica que no está recomendada a fin de garantizar la seguridad de los alimentos (27).

Por último, los participantes indicaron de forma acertada que es mejor utilizar carne magra o con poca grasa y que el pescado no alimenta más que la carne. Junto con las legumbres y los huevos, estos deben ofrecerse diariamente en la dieta infantil, excluyendo los pescados grandes, las cabezas de gambas, langostinos y cigalas, y el cuerpo de los crustáceos, por la presencia de cadmio (17). Además, dos de cada tres participantes indicaron estar de acuerdo en que los ingredientes procedentes de la agricultura ecológica son de mayor calidad. Sin embargo, hasta el momento no hay suficiente evidencia que permita hacer tal afirmación (28).

Entre las limitaciones de este estudio cabe mencionar la imposibilidad de generalizar sus resultados a la población española debido a que, durante el reclutamiento de los participantes, no se estratificó la selección aleatoria para que cumpliera con las características sociodemográficas de España. Sin embargo, tiene que tenerse en consideración que este estudio se planteó con fines exploratorios (para empezar a conocer el tema, no para que los resultados fueran generalizables a toda la población) y que el tamaño muestral superó con creces el número de participantes mínimo calculado para obtener resultados con un error muestral < 5 %. En cuanto al diseño de la encuesta empleada en este estudio, esta no ha permitido calcular los indicadores propuestos por la OMS para evaluar las prácticas de alimentación del niño pequeño, como son la introducción de alimentación complementaria, la diversidad alimentaria mínima, la frecuencia mínima de comidas diarias, la dieta mínima aceptable y el consumo de alimentos ricos en hierro (29) a fin de identificar poblaciones de riesgo y planificar intervenciones destinadas a mejorar la AI. Sin embargo, el estudio responde a las recomendaciones de la OMS, en su estrategia de Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (30), para mejorar la AC de la población infantil. Así, la descripción de las prácticas alimentarias de una muestra representativa de la población española permitirá identificar los problemas frecuentes relacionados con la alimentación y los alimentos dirigidos a los menores de 2 años.

## CONCLUSIONES

Este estudio permite conocer las prácticas habituales de la población española en relación con la preparación y elaboración de la AI. Los españoles siguen prefiriendo los alimentos triturados y, aunque son conscientes de que los preparados caseros son nutricionalmente mejores, en algunas ocasiones emplean papillas comerciales. Parecen necesarias políticas de educación nutricional para los responsables de la elaboración de estos alimentos, pues se han detectado algunas prácticas no recomendadas como el uso de la sal o de alimentos poco seguros a esas edades. Se necesitan más estudios para identificar los principales aspectos de mejora en la elaboración de estos alimentos.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a LIDL España S.L. su interés en promocionar la investigación en el campo de la AI y a la Academia Española de Nutrición y Dietética su implicación desinteresada en preparar y promover el desarrollo del presente trabajo, así como el asesoramiento continuado de sus miembros durante el desarrollo del trabajo, especialmente Giuseppe Russolillo, Manuel Moñino y Eduard Baladía por las continuas revisiones para mejorar la calidad del trabajo.

### Anexo 1. Encuesta

#### BLOQUE 1. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

*Las variables 1.3. ESTADO CIVIL; 1.4. ESTUDIOS; 1.5. OCUPACION; 1.6. CCAA y 1.7. HABITAT se cargan directamente a partir de la información disponible en el propio panel, por lo que no se preguntan en la entrevista*

##### 1.1. Edad

años

##### 1.2. Género

Hombre  Mujer

##### 1.3. Estado civil

Soltero/a	Separado/a o divorciado/a
Casado/a o viviendo en pareja	Viudo/a

##### 1.4. Estudios

Sin estudios (estudios primarios sin terminar)

Primer Grado (certificado escolar, EGB 1<sup>a</sup> etapa, más o menos 10 años)

Segundo Grado. 1<sup>er</sup> ciclo (graduado escolar o EGB 2<sup>a</sup> etapa, 1<sup>º</sup> y 2<sup>º</sup> de ESO-1<sup>er</sup> ciclo, hasta 14 años)

Segundo Grado. 2<sup>º</sup> ciclo (FP I<sup>º</sup> y II<sup>º</sup>, bachiller superior, BUP, 3<sup>º</sup> y 4<sup>º</sup> de ESO (2<sup>º</sup> ciclo) COU, PREU, 1<sup>º</sup> y 2<sup>º</sup> bachillerato, hasta 18 años)

Tercer Grado. 1<sup>er</sup> ciclo (equivalente a ingeniero técnico, 3 años, escuelas universitarias, ingenieros técnicos, arquitectos técnicos, peritos, magisterio, ATS, diplomados universitarios, 3 años de carrera, graduados sociales, asistentes sociales, etc.)

Licenciatura, Grado. 2<sup>º</sup> ciclo (universitarios, licenciados superiores, facultades, escuelas técnicas superiores, etc.)

Tercer Grado (máster)

Tercer Grado (doctorado)

##### 1.5. Ocupación actual

Trabajo actualmente Parado, busco primer empleo

Retirado/pensionista/incapacitado Estudiante

Parado, he trabajado anteriormente Labores del hogar

##### 1.6. CC. AA.

##### 1.7. Habitat

> 50.000 hab.  < 50.000 hab.

##### 1.8. ¿Tienes hijos/as?

Sí  No

##### 1.9. ¿Alguno de ellos/as tiene 2 años o menos?

Sí  No

##### 1.10. ¿Elaboras o has elaborado alimentos para niños/as (menores de 2 años) con regularidad (más de una vez por semana)?

Sí  No

(Si contesta NO, pasa directamente a Bloque 3) --> Tras bloque 3, FIN DE ENTREVISTA, NO CUENTA EN CUOTAS Y SE FILTRA

Puede contestar ítems 3.1 a 3.7 y 3.9 y FIN entrevista

##### 1.11. ¿Los has elaborado en los últimos 2 años? (mostrar a todos los que hayan indicado en 1.10 = Sí)

Sí  No

A los que contesten "No" se les mostrará el siguiente texto aclaratorio: "Has indicado que hace más de 2 años que has elaborado algún tipo de alimentación infantil para niños/as menores de 2 años".

Por favor, basándote en tu experiencia, responde a las siguientes preguntas sobre la preparación de alimentos infantiles:

(Continúa en la página siguiente)

**Anexo 1 (Cont.). Encuesta****BLOQUE 2. SOBRE LA PREPARACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN INFANTIL**

Mostrar bloque solo a 1.10. = Sí

**2.1. ¿Cómo preparas estos alimentos?**

Principalmente triturados (de la sección "triturado" contestan preguntas 2.36 y 2.37)

Principalmente a trocitos (de la sección "triturado" contestan preguntas 2.38, 2.39 y 2.40)

**A. SELECCIÓN DE LOS INGREDIENTES****2.2. ¿Qué tipo de verduras usas con mayor frecuencia para prepararlos? Elige las 5 que más uses, incluidos los tubérculos como la patata o el boniato**

(Desplegable listado de verduras). Tienen que seleccionar mínimo 1 máximo 5.

Excepto "No uso verduras", que es respuesta exclusiva

Añadimos herramienta de ordenación clicable

Uso verduras:

<input type="checkbox"/> Acelga	<input type="checkbox"/> Berza o repollo o col	<input type="checkbox"/> Cardo	<input type="checkbox"/> Espárragos	<input type="checkbox"/> Patata	<input type="checkbox"/> Zanahoria
<input type="checkbox"/> Alcachofa	<input type="checkbox"/> Boniato	<input type="checkbox"/> Cebolla	<input type="checkbox"/> Espinacas	<input type="checkbox"/> Pimiento	<input type="checkbox"/> Otro
<input type="checkbox"/> Ajo	<input type="checkbox"/> Brécol	<input type="checkbox"/> Coles de Bruselas	<input type="checkbox"/> Guisantes	<input type="checkbox"/> Puerro	<input type="checkbox"/> (especificar)
<input type="checkbox"/> Apio	<input type="checkbox"/> Calabacín	<input type="checkbox"/> Coliflor	<input type="checkbox"/> Judías verdes	<input type="checkbox"/> Tomate	
<input type="checkbox"/> Berenjena	<input type="checkbox"/> Calabaza		<input type="checkbox"/> Nabo	<input type="checkbox"/> Yuca	

 No uso verduras (exclusiva, mostrar fuera de la ordenación)**2.3. ¿Qué tipo de carne usas con mayor frecuencia para prepararlos? Puntúa de 1 a 3, siendo el 1 el que usas con mayor frecuencia y 3 el que usas con menor frecuencia**

Seleccionar mínimo 1 máximo 3.

Excepto "No uso carne", que es respuesta exclusiva Añadimos herramienta de ordenación clicable

<input type="checkbox"/> Ternera	<input type="checkbox"/> Pollo
<input type="checkbox"/> Pavo	<input type="checkbox"/> Conejo
<input type="checkbox"/> Cerdo	<input type="checkbox"/> Otro (especificar)

 No uso carne (exclusiva, mostrar fuera de la ordenación)**2.4. ¿Qué tipo de pescado usas con mayor frecuencia para preparar los alimentos infantiles?****Puntúa de 1 a 3, siendo el 1 el que usas con mayor frecuencia y 3 el que usas con menor frecuencia**

Seleccionar mínimo 1 máximo 3.

Excepto "No uso pescado", que es respuesta exclusiva

Añadimos herramienta de ordenación clicable

<input type="checkbox"/> Merluza	<input type="checkbox"/> Lenguado
<input type="checkbox"/> Gallo	<input type="checkbox"/> Rape
<input type="checkbox"/> Salmón	<input type="checkbox"/> Otro (especificar)

 No uso pescado (exclusiva, mostrar fuera de la ordenación)**2.5. ¿Sueles usar el huevo a la hora de preparar los alimentos infantiles?** Sí (se abre desplegable con detalle del huevo) Huevo entero Solo la yema Solo la clara No**2.6. ¿Sueles incluir algún otro tipo de alimentos en la alimentación del niño/a? Selecciona los que suelas añadir**

Multirrespuesta.

 Arroz                    Pan Pasta                    Sémola Otro (especificar)    Ninguno (exclusiva)**2.7. Qué frutas usas con mayor frecuencia? Puntúa de 1 a 3, siendo el 1 el que usas con mayor frecuencia y 3 el que usas con menor frecuencia**

Seleccionar mínimo 1 máximo 3.

Excepto "No uso fruta", que es respuesta exclusiva

Añadimos herramienta de ordenación clicable

<input type="checkbox"/> Plátano	<input type="checkbox"/> Naranja
<input type="checkbox"/> Manzana	<input type="checkbox"/> Otro (especificar)
<input type="checkbox"/> Pera	<input type="checkbox"/> No uso fruta (exclusiva, mostrar fuera de la ordenación)

(Continúa en la página siguiente)

**Anexo 1 (Cont.). Encuesta**

<b>2.8. A la hora de escoger los ingredientes de la alimentación infantil, puntúa las siguientes afirmaciones en función de tu nivel de acuerdo/desacuerdo</b>			
<i>Estoy MUY en desacuerdo</i>	<i>Estoy en desacuerdo</i>	<i>Estoy de acuerdo</i>	<i>Estoy MUY de acuerdo</i>
Son mejores las frutas bien maduras	Es bueno que la carne tenga algo de grasa		
Son mejores las piezas de carne magra/con poca grasa	Alimenta más la carne roja (ternera) que la carne blanca (pollo, pavo, conejo, cerdo...)		
Creo que los ingredientes BIO son de mayor calidad	Alimenta más el pescado que la carne		
Es más nutritivo el pescado fresco que el congelado			
<b>B. CANTIDAD</b>			
<b>2.9. ¿Acostumbras a pesar la cantidad de cada uno de los ingredientes que incluyes en el plato de la alimentación del niño/a?</b>			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
(mostrar si 2.9=S) <b>2.9B ¿Cómo pesas los ingredientes? Respuesta múltiple</b> <input type="checkbox"/> En crudo <input type="checkbox"/> Cocidos			
<b>2.10. Si preparas 100 gramos de un plato de verduras con pollo, ya sea triturado o no, ¿qué cantidad de cada tipo de ingredientes consideras que es la adecuada para un niño/a de 1 año aproximadamente?</b>			
Mínimo 0 y máximo 100, pero a tener en cuenta que la suma de las 2 cantidades debe ser 100			
<input type="checkbox"/> Verduras (incluyendo las patatas) _____ gramos			
<input type="checkbox"/> Pollo _____ gramos			
<b>2.11. Si preparas 100 gramos de un plato de verduras con merluza, ya sea triturado o no, ¿qué cantidad de cada tipo de ingredientes consideras que es la adecuada para un niño/a de 1 año de edad aproximadamente?</b>			
Mínimo 0 y máximo 100, pero a tener en cuenta que la suma de las 2 cantidades debe ser 100			
<input type="checkbox"/> Verduras (incluyendo las patatas) _____ gramos			
<input type="checkbox"/> Merluza _____ gramos			
<b>C. COCCIÓN</b>			
<b>2.12. ¿Crees que la técnica de cocción (hervir, al vapor, a la plancha) puede afectar al contenido de nutrientes de los alimentos?</b>			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
<b>2.13. ¿Qué técnica sueles utilizar para cocinar los ingredientes? Selecciona la frecuencia de uso para cada una de las técnicas</b>			
<i>Nunca    A veces    Habitualmente    Siempre</i>			
Verduras (No mostrar Si en P2.2 = No utiliza verduras)			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hervido                      • Olla exprés</li> <li>• Hornos                        • Robot de cocina (tipo Thermomix/BabyCook)</li> <li>• Microondas                  • Vapor</li> </ul>			
Carne/pescado (No mostrar Si en P2.3 = No utiliza carne & si en P2.4 = No utiliza pescado)			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frito                        • Microondas</li> <li>• Hornos                       • Hervido</li> <li>• Olla exprés                • Plancha</li> <li>• Robot de cocina (tipo Thermomix/BabyCook)</li> </ul>			
<b>2.14. ¿Crees que es importante la cantidad de agua con la que se cocinan los ingredientes para su contenido nutricional?</b>			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
<b>2.15. ¿Cuánta agua sueles añadir para cocinar los ingredientes?</b>			
<input type="checkbox"/> Sí	<input type="checkbox"/> Justo que cubra los ingredientes		
<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> Muy poca, que no llegue a cubrir los ingredientes		
<input type="checkbox"/> Como mínimo, un par de dedos más por encima de los ingredientes	<input type="checkbox"/> No lo sé, no lo tengo en cuenta		
<b>2.16. ¿Crees que es importante el tipo de agua con la que se cocinan los ingredientes para el contenido nutricional final del plato?</b>			
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No			
<b>2.17. ¿Qué tipo de agua sueles usar para cocinar los ingredientes?</b>			
<i>Respuesta simple</i>			
<input type="checkbox"/> Agua del grifo	<input type="checkbox"/> Agua mineral natural de mineralización normal		
<input type="checkbox"/> Agua del grifo osmotizada o filtrada	<input type="checkbox"/> Agua mineral natural de mineralización débil/muy débil		
<b>2.18. ¿Qué sueles hacer con el agua que sobra de la cocción de los ingredientes?</b>			
<input type="checkbox"/> Nada, la tiro			
<input type="checkbox"/> La añado a la papilla y lo trituro todo			
<input type="checkbox"/> La guardo y la voy ofreciendo como agua de bebida a lo largo del día			

(Continúa en la página siguiente)

**Anexo 1 (Cont.). Encuesta**

<b>2.19. ¿Crees que es importante calcular el tiempo que están cociendo los ingredientes?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.20. ¿Sueles calcular el tiempo de cocción de los ingredientes?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.21. De forma habitual, ¿cuánto tiempo sueles dejar cociendo los ingredientes?</b>
<input type="checkbox"/> Hasta un poco antes de que estén cocidos (cocción "al dente") <input type="checkbox"/> Hasta que veo que ya están cocidos <input type="checkbox"/> Cuando ya están cocidos los dejo un poco más para que estén bien blandos <input type="checkbox"/> Hasta que no queda agua de cocción
<b>2.22. De forma habitual, ¿en qué orden cueces los diferentes ingredientes?</b>
<input type="checkbox"/> Empiezo con los que tardan más en cocer y voy añadiendo el resto <input type="checkbox"/> Los pongo a cocer todos a la vez
<b>2.23. Una vez están los ingredientes ya cocidos</b>
<input type="checkbox"/> Los cuelo enseguida <input type="checkbox"/> Me espero a que se enfrién antes de colarlos <input type="checkbox"/> No los cuelo
<b>D. HIGIENE</b>
<b>2.24. ¿Te lavas siempre las manos antes de preparar los alimentos infantiles?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.25. ¿Lavas siempre todos los ingredientes antes de prepararlos para su cocinado o consumo?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.26. ¿Lavas siempre la superficie en la que vas a manipular los alimentos para preparar la comida del niño?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>E. PREPARACIÓN DE LOS INGREDIENTES</b>
<b>2.27. ¿Crees que la preparación de los ingredientes (cortado de las verduras, limpieza de carne/pescado) afecta a su contenido nutricional?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.28. ¿Cómo preparas las verduras para su cocción? (No mostrar si en P2.2 = No utiliza verduras)</b>
<input type="checkbox"/> Las parto en trozos pequeños <input type="checkbox"/> Las parto en trozos grandes <input type="checkbox"/> No las troceo, las cocino enteras
<b>2.29. ¿Cómo preparas la carne? (No mostrar si en P2.3 = No utiliza carne). Selecciona las opciones que consideres Multirrespuesta, pero de las respuestas a, b y c solo se puede seleccionar una de ellas.</b>
<input type="checkbox"/> La trituro antes de cocinarla o la compro picada <input type="checkbox"/> La corto en trozos pequeños <input type="checkbox"/> La cocino de una pieza entera <input type="checkbox"/> Le quito la grasa
<b>2.30. ¿Cómo preparas el pescado?</b>
<i>Multirrespuesta, pero de las respuestas c y d solo se puede seleccionar una de ellas. (NO mostrar si en P2.4 = No utiliza pescado)</i>
<input type="checkbox"/> Le quito la piel <input type="checkbox"/> Me aseguro de que no tiene espinas <input type="checkbox"/> Lo corto en trozos pequeños <input type="checkbox"/> Lo cocino de una pieza entera
<b>2.31. En caso de comprar pescado fresco, ¿lo congelas antes de cocinarlo para la comida del bebé?</b>
<i>(NO mostrar si en P2.4 = No utiliza pescado)</i>
<input type="checkbox"/> Sí, al menos 24 h <input type="checkbox"/> Sí, al menos 48 h <input type="checkbox"/> No (para eso lo compro fresco)

(Continúa en la página siguiente)

**Anexo 1 (Cont.). Encuesta**

<b>2.32. ¿Sueles añadir aceite de oliva a los alimentos del bebé?</b>
<input type="checkbox"/> Sí, siempre <input type="checkbox"/> No, nunca <input type="checkbox"/> Depende de la edad ( <i>Se abre desplegable con detalle edad bebé</i> ) <input type="checkbox"/> A partir de los 6 meses <input type="checkbox"/> A partir de los 9 meses <input type="checkbox"/> A partir de los 12 meses
<b>2.33. ¿Cuándo sueles añadir el aceite de oliva?</b>
(Si en P2.32 = No, nunca, NO se muestra esta pregunta)
<input type="checkbox"/> Durante la cocción de los ingredientes <input type="checkbox"/> Antes de triturar/cortar los ingredientes para preparar el plato <input type="checkbox"/> Despues de triturar/cortar los ingredientes para preparar el plato
<b>2.34. ¿Sueles añadir sal a los alimentos del bebé?</b>
<input type="checkbox"/> Sí, siempre <input type="checkbox"/> No, nunca <input type="checkbox"/> Depende de la edad del bebé ( <i>Se abre desplegable con detalle edad bebé</i> ) <input type="checkbox"/> A partir de los 6 meses <input type="checkbox"/> A partir de los 9 meses <input type="checkbox"/> A partir de los 12 meses
<b>2.35. ¿Cuándo sueles añadir la sal? (Si en P2.34 = No, nunca, NO se muestra esta pregunta)</b>
<input type="checkbox"/> Durante la cocción de los ingredientes <input type="checkbox"/> Justo después de la cocción y antes de servir <input type="checkbox"/> Antes de triturar/cortar los ingredientes para preparar el plato <input type="checkbox"/> Despues de triturar/cortar los ingredientes para preparar el plato
<b>F. TRITURADO</b>
<i>Seguir instrucciones de 2.1. ¿Cómo preparas estos alimentos?</i>
<i>Principalmente triturados (de la sección "triturado" contestan preguntas 2.36 y 2.37)</i>
<i>Principalmente a trocitos (de la sección "triturado" contestan preguntas 2.38, 2.39 y 2.40)</i>
<b>2.36. ¿Crees que la técnica de triturado de los ingredientes (pasapurés, batidora) afecta al contenido nutricional de la papilla?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.37. ¿Cómo sueles triturar los ingredientes para hacer la papilla?</b>
<input type="checkbox"/> Con pasapurés <input type="checkbox"/> Con batidora tipo "minipímer" <input type="checkbox"/> Con batidora tipo "vaso americano" <input type="checkbox"/> Con robot de cocina (tipo Thermomix/BabyCook) <input type="checkbox"/> Los aplasto con el tenedor
<b>2.38. ¿Crees que la técnica o forma de corte de los ingredientes afecta al contenido nutricional de los alimentos que le ofreces?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.39. ¿Crees que la técnica o forma de corte de los ingredientes afecta a la capacidad que tendrá el niño/a de gestionar los alimentos (cogerlos, llevarlos a la boca, atragantamiento)?</b>
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<b>2.40. ¿Cómo sueles cortar los ingredientes para presentar los alimentos?</b>
<i>Multirrespuesta</i>
<input type="checkbox"/> Apenas los corto <input type="checkbox"/> En forma de cuadrados <input type="checkbox"/> En forma de rectángulos alargados <input type="checkbox"/> Los aplasto con el tenedor

(Continúa en la página siguiente)

**Anexo 1 (Cont.). Encuesta****G. CONSERVACIÓN****2.41. ¿Acostumbras a preparar alimentos para más de un día?**

Sí, preparo de más para que me dure para varios días

No, solo preparo la que se va a consumir en el día

(Los que contestan NO pasan a H-Información)

**2.42. ¿Crees que la técnica de conservación de los alimentos (nevera, congelador, vacío ) afecta al contenido nutricional de la preparación final?**

Sí     No

**2.43. ¿Cuándo sueles conservar las preparaciones?**

Guardo los ingredientes cocinados, pero no triturados o cortados

Guardo la preparación final tal y como será consumida (triturada o cortada)

**2.44. ¿Qué técnica de conservación sueles usar?**

*Respuesta simple*

Refrigerado – nevera

¿Durante cuántos días conservas los preparados en la nevera?

- (desplegable con número de días hasta 10) \_\_\_\_ días

Congelación

¿Durante cuántos días conservas los preparados en el congelador?

- (casilla para introducir respuesta numérica, máximo 150) \_\_\_\_ días

¿Cuándo congelas los preparados?

- Recién hechos, aunque todavía estén calientes
- El mismo día que los hago
- Al cabo de algún día, después de estar en la nevera

¿Acostumbras a volver a congelar los preparados que ya has descongelado?

- Sí, a veces
- No, nunca
- Vacío ("baño María")

¿Durante cuánto tiempo hierves el bote con la preparación para que se conserve?

- (casilla para introducir respuesta numérica, máximo 90) \_\_\_\_ minutos

¿Durante cuántos días conservas los preparados conservados al vacío?

- (casilla para introducir respuesta numérica, máximo 150) \_\_\_\_ días

**H. INFORMACIÓN****2.45. ¿Cómo has aprendido a hacer la alimentación infantil?**

*Multirrespuesta/ROTAR ITEMS*

- Yo sola/o, por sentido común
- Seguí los consejos de mi profesional sanitario (pediatra/enfermera/dietista)
- Me enseñó un familiar/amigo
- En internet/redes sociales
- Revistas/libros de cocina
- En el centro de salud
- Otros (especificar)

**2.46. ¿Dónde te informas sobre alimentación infantil?**

*Multirrespuesta/ROTAR ITEMS*

- Pediatra/enfermera
- Dietista-nutricionista
- Familiares/amigos
- Internet/redes sociales
- Otros (especificar)

(Continúa en la página siguiente)

**Anexo 1 (Cont.). Encuesta**

**BLOQUE 3. OPINIÓN SOBRE LAS PAPILLAS CASERAS**

Indica tu grado de acuerdo/desacuerdo con las siguientes afirmaciones en relación a los potitos que puedes comprar en farmacias o supermercados.

*ROTAR orden presentación ítems*

*Estoy MUY en desacuerdo    Estoy en desacuerdo    Estoy de acuerdo    Estoy MUY de acuerdo*

- |  |
|--|
| <b>3.1. Pienso que las papillas hechas en casa son mejores que los potitos comprados</b>               |
| <b>3.2. En mi opinión, los niños/as que se alimentan solo de potitos no están tan bien alimentados</b> |
| <b>3.3. Creo que todos los potitos que se comercializan son iguales (en cuanto a su calidad)</b>       |
| <b>3.4. Para mí, los potitos que se compran en la farmacia son mejores que los del súper</b>           |
| <b>3.5. Pienso que los potitos BIO son de mejor calidad que los no BIO</b>                             |
| <b>3.6. Los potitos BIO son más caros que los no BIO</b>   |
| <b>3.7. A igualdad de precio, preferiría comprar un potito BIO que uno no BIO</b>                      |
| <b>3.8. Si los potitos BIO no fuesen tan caros, los compraría más a menudo</b>                         |
| <b>3.9. No importa el contenido/los ingredientes de los potitos</b>                                    |
| <b>3.10. Utilizo solo potitos de fruta</b>   |
| <b>3.11. Utilizo potitos solo en ocasiones especiales</b>  |
| <b>3.12. Utilizo potitos de forma habitual</b>   |
| <b>3.13. A mi hijo no le gustan los potitos</b>  |
| <i>(Si 1.8 = NO, no mostrar este ítem)</i>   |
| <b>3.14. Jamás compro potitos</b>  |

**BIBLIOGRAFÍA**

- Nancy F. Butte, Mardia G. Lopez-Alarcon CG. Nutrient adequacy of exclusive for the term infant during the first six months of life. WHO Libr Cat Data 2002 [acceso 25 febrero 2019];1-37. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42519/9241562110.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Kramer MS, Kakuma R. The optimal duration of exclusive breastfeeding: a systematic review. *Adv Exp Med Biol* 2004;554:63-77. DOI: 10.1007/978-1-4757-4242-8\_7
- World Health Organization (WHO). Complementary feeding. WHO; 2018 [acceso 25 febrero 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/nutrition/topics/complementary\\_feeding/en/](https://www.who.int/nutrition/topics/complementary_feeding/en/)
- Organización Mundial de la Salud OMS | La alimentación del lactante y del niño pequeño: Capítulo Modelo para libros de texto dirigidos a estudiantes de medicina y otras ciencias de la salud. WHO; 2013 [acceso 20 julio 2028]. Disponible en: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241597494/es/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241597494/es/)
- Sanyaolu A, Okorie C, Qi X, Locke J, Rehman S. Childhood and Adolescent Obesity in the United States: A Public Health Concern. *Glob Pediatr Heal* 2019;6:2333794X1989130. DOI: 10.1177/2333794X19891305
- Gibbs BG, Forste R. Socioeconomic status, infant feeding practices and early childhood obesity. *Pediatr Obes* 2014;9(2):135-46. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2013.00155.x
- Patro-Gotab B, Zalewski BM, Kolodziej M, Kouwenhoven S, Poston L, Godfrey KM, et al. Nutritional interventions or exposures in infants and children aged up to 3 years and their effects on subsequent risk of overweight, obesity and body fat: a systematic review of systematic reviews. *Obes Rev* 2016;17(12):1245-57. DOI: 10.1111/obr.12476
- Black RE, Makrides M, Ong KK. Complementary Feeding: Building the Foundations for a Healthy Life. Singapore; 2016. DOI: 10.3763/asre.2007.5002
- Dipasquale V, Romano C. Complementary feeding: new styles versus old myths. *Minerva Med*; 2019. DOI: 10.23736/S0026-4806.19.06320-1
- Michaelsen KF, Grummer-Strawn L, Bégin F. Emerging issues in complementary feeding: Global aspects. *Matern Child Nutr* 2017;13. DOI: 10.1111/mcn.12444
- Campoy C, Campos D, Cerdó T, Diéguez E, Garcíá-Santos JA. Complementary feeding in developed countries: The 3 Ws (When, what, and why?). *Ann Nutr Metab* 2018;73(1):27-36. DOI: 10.1159/000490086
- Daniels LA. Complementary feeding in an obesogenic environment: Behavioral and dietary quality outcomes and interventions. En: Nestle Nutrition Institute Workshop Series. Vol 87. S. Karger AG; 2017. p 167-81. DOI: 10.1159/000449213
- Caroli M, Mele RM, Tomaselli MA, Cammisa M, Longo F, Attolini E. Complementary feeding patterns in Europe with a special focus on Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(10):813-8. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.07.007
- D'Andrea E, Jenkins K, Mathews M, Roebothan B. Baby-led Weaning: A Preliminary Investigation. *Can J Diet Pract Res* 2016;77(2):72-7. DOI: 10.3148/cjdrp-2015-045
- Brown A, Lee M. A descriptive study investigating the use and nature of baby-led weaning in a UK sample of mothers. *Matern Child Nutr* 2011;7(1):34-47. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2010.00243.x
- Theurich MA, Zaragoza-Jordana M, Luque V, Grusfeld D, Gradowska K, Xhonneux A, et al. Commercial complementary food use amongst European infants and children: results from the EU Childhood Obesity Project. *Eur J Nutr* 2019. DOI: 10.1007/s00394-019-02023-3
- Generalitat de Catalunya. Recomendaciones de La Alimentación En La Primera Infancia (de 0 a 3 Años). Agencia de Salut Pública de Catalunya; 2016 [acceso 14 junio 2017]. Disponible en: [http://salutweb.gencat.cat/web/conten/home/ambits\\_tematicas/per\\_perfiles/centres\\_educatius/menus\\_escolars/programa\\_revisio\\_programacions\\_menus\\_escolars\\_catalunya\\_preme/documents/arxius/alimentacion\\_0\\_3\\_es.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/conten/home/ambits_tematicas/per_perfiles/centres_educatius/menus_escolars/programa_revisio_programacions_menus_escolars_catalunya_preme/documents/arxius/alimentacion_0_3_es.pdf)
- Fewtrell M, Bronsky J, Campoy C, Domellöf M, Embleton N, Fidler Mis N, et al. Complementary feeding: A position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(1):119-32. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454
- Gómez Fernández-Vegue M. Recomendaciones de La Asociación Española de Pediatría Sobre La Alimentación Complementaria. Comité de Lactancia Materna y Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría; 2018 [acceso 28 diciembre 2019]. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones\\_aep\\_sobre\\_alimentacion\\_n\\_complementaria\\_nov2018\\_v3\\_final.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/recomendaciones_aep_sobre_alimentacion_n_complementaria_nov2018_v3_final.pdf)

20. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. EFSA J 2013;11(10):1-103. DOI: 10.2903/j.efsa.2013.3408
21. Agencia Española de Consumo Seguridad Alimentaria y Nutrición A. Mercurio. AECOSAN; 2019 [acceso 25 enero 2020]. Disponible en: [http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad\\_alimentaria/ampliacion/mercurio.htm](http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/seguridad_alimentaria/ampliacion/mercurio.htm)
22. World Health Organization WHO | Mercury. WHO; 2017 [acceso 25 enero 2020]. Disponible en: [https://www.who.int/ipcs/assessment/public\\_health/mercury/en/](https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/mercury/en/)
23. Basulto J, Moñino M, Farran A, Baladía E, Manera M, Cervera P, et al. Recomendaciones de manipulación doméstica de frutas y hortalizas para preservar su valor nutritivo. Rev Esp Nutr Humana y Diet 2013;18(2):100-15. DOI: 10.14306/renhyd.18.2.85
24. Abrams SA, García M, Ramón M, Llobet M, Paraira M, Martín J, et al. Guía Para Una Alimentación Infantil Saludable y Equilibrada. FAROS; 2016. Disponible en: <http://faros.hsjdbcn.org>.
25. Agencia de Salud Pública de Cataluña. Pequeños Cambios Para Comer Mejor. Barcelona; 2018. Disponible en: [http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio\\_salut/alimentacio\\_saludable/02Publicacions/pub\\_](http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspcat/promocio_salut/alimentacio_saludable/02Publicacions/pub_)
26. Vitoria I, Maraver F, Sánchez-Valverde F, Armijo F. Contenido en nitratos de aguas de consumo público españolas. Gac Sanit 2015;29(3):217-20. DOI: 10.1016/j.gaceta.2014.12.007
27. European Food Information Council. Higiene alimentaria en el hogar: cómo evitar las enfermedades transmitidas por los alimentos. EUFIC; 2017 [acceso 25 enero 2020]. Disponible en: <https://www.eufic.org/es/food-safety/article/higiene-alimentaria-en-el-hogar-como-evitar-las-enfermedades-transmitidas-por-los-alimentos>
28. Forman J, Silverstein J, Bhatia JJS, Abrams SA, Corkins MR, De Ferranti SD, et al. Organic foods: Health and environmental advantages and disadvantages. Pediatrics 2012;130(5):e1406-15. DOI: 10.1542/peds.2012-2579
29. Organización Mundial de la Salud. Indicadores para evaluar las prácticas de alimentación del lactante y del niño pequeño. OMS; 2008 [acceso 28 mayo 2018]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44156/9789243596662\\_spa.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44156/9789243596662_spa.pdf?sequence=1)
30. World Health Organization (WHO). OMS | Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia (AIEPI). WHO; 2013 [Acceso 25 febrero 2019]. Disponible en: [https://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/topics/child\\_imci/es/](https://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child_imci/es/)



## Trabajo Original

Pediatría

### Propuesta de percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del estado de madurez en niños y adolescentes chilenos

*Proposal of percentiles to evaluate physical growth and body adiposity as a function of maturity status in Chilean children and adolescents*

Marco Cossio Bolaños<sup>1</sup>, Rubén Vidal Espinoza<sup>2</sup>, Juan Minango Negrete<sup>3</sup>, Luis Urzúa Alul<sup>4</sup>, Wilbert Cossio Bolaños<sup>5</sup>, José Sulla Torres<sup>6</sup>, Luis Felipe Castelli Correia de Campos<sup>7</sup> y Rossana Gómez Campos<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Actividad Física. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile. <sup>2</sup>Universidad Católica Silva Henríquez. Santiago, Chile. <sup>3</sup>Instituto Superior Universitario Rumiñahui. Sanqolqui, Ecuador. <sup>4</sup>Escuela de Kinesiología. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Chile. <sup>5</sup>Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú. <sup>6</sup>Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Arequipa, Perú. <sup>7</sup>Universidad del Bío Bío. Chillán, Chile. <sup>8</sup>Departamento de Diversidad e Inclusividad Educativa. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile

### Resumen

**Introducción:** durante la infancia y la adolescencia existe una gran variabilidad individual en el crecimiento y la maduración biológica, lo que resulta en diferencias en el tamaño, la forma y la composición corporal de los niños y adolescentes de edad similar.

**Objetivo:** proponer percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del estado de madurez (EM) en niños y adolescentes chilenos.

**Métodos:** se diseñó un estudio descriptivo (transversal) en 7292 niños y adolescentes (4214 chicos y 3084 chicas) de la región del Maule (Chile). El rango de edad oscila entre 6,0 y 17,9 años. Se evaluó el peso, la estatura y la circunferencia de la cintura (CC). Se calculó el índice de masa corporal (IMC), el índice cintura-estatura (ICE) y el EM a través de una técnica antropométrica no invasiva basada en la edad cronológica y la estatura de pie. Se utilizó el método LMS para calcular los percentiles.

**Resultados:** el EM calculado en los chicos se observó a los  $13,7 \pm 0,6$  APVC (años de pico de velocidad de crecimiento) y en las chicas a los  $12,1 \pm 0,6$  APVC. Se crearon percentiles para el peso, la estatura, la CC, el IMC y el ICE. Todas las variables antropométricas se incrementan conforme el EM aumenta en APVC.

**Conclusión:** los percentiles propuestos son una alternativa para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del EM en los niños y adolescentes chilenos. Los resultados sugieren que esta técnica no invasiva puede aplicarse en contextos clínicos y epidemiológicos.

### Abstract

**Introduction:** during childhood and adolescence there is great individual variability in growth and biological maturation, resulting in differences in size, shape and body composition in children and adolescents of similar age.

**Objective:** to propose percentiles to assess physical growth and body adiposity as a function of maturity status (SM) in Chilean children and adolescents.

**Methods:** a descriptive (cross-sectional) study was designed in 7,292 children and adolescents (4214 boys and 3084 girls) from the Maule region (Chile). The age range was 6.0 to 17.9 years. Weight, height and waist circumference (WC) were evaluated. Body mass index (BMI), waist-height index (WHR) and SM were calculated through a non-invasive anthropometric technique based on chronological age and standing height. The LMS method was used to calculate percentiles.

**Palabras clave:**

Percentiles.  
Crecimiento.  
Estado de madurez.  
Adiposidad. Niños.

**Keywords:**

Percentiles. Growth.  
Maturity status.  
Adiposity. Children.

Recibido: 02/02/2021 • Aceptado: 22/04/2021

*Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.*

Cossio Bolaños M, Vidal Espinoza R, Minango Negrete J, Urzúa Alul L, Cossio Bolaños W, Sulla Torres J, Castelli Correia de Campos LF, Gómez Campos R. Propuesta de percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del estado de madurez en niños y adolescentes chilenos. Nutr Hosp 2021;38(5):935-942

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03563>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

**Correspondencia:**

Rossana Gómez Campos. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile  
e-mail: rossauunicamp@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El crecimiento se refiere a cambios mensurables en tamaño físico y composición corporal (1), mientras que la maduración biológica es un proceso de cambios fisiológicos que se manifiestan de forma más intensa durante la adolescencia (2).

Durante la adolescencia existe una gran variabilidad individual en el tiempo y ritmo del proceso de maduración, lo que resulta en diferencias en el tamaño, la forma, la composición corporal y el desempeño motor y cognitivo entre los niños y adolescentes de edades similares (3).

En general, en algunas poblaciones más pobres, el inicio de la pubertad puede retrasarse y prolongarse su duración, mientras que en otras poblaciones menos pobres (p. ej., en los Estados Unidos), el inicio de la pubertad puede estar avanzado, lo que parece estar relacionado con el tamaño corporal y la masa de grasa corporal (4).

De hecho, el tejido adiposo o masa grasa desempeña un papel crucial en la regulación de la homeostasis energética no solo en los adultos sino también en los niños y adolescentes, pues actúa como depósito “seguro” para almacenar el exceso de grasa. Por ejemplo, en la sobrenutrición, los adipocitos maduros acumulan más grasa y sufren hipertrofia celular (5), mientras que, durante la restricción calórica, proporcionan nutrientes a otros tejidos periféricos a través de la lipólisis con el fin de cubrir las necesidades energéticas del organismo (6).

En ese sentido, evaluar el estado de madurez en la adolescencia es muy relevante puesto que durante esta etapa se producen cambios fisiológicos, psicológicos, sociales y de comportamiento saludables y no saludables (7) que pueden afectar de forma positiva y/o negativa al proceso de crecimiento físico y la adiposidad corporal.

Actualmente, la literatura dispone de varios métodos de evaluación, como la edad esquelética, las características sexuales secundarias, la menarquia (8,9) y los métodos antropométricos no invasivos, que predicen el estado de madurez en el tiempo o la edad (10,11).

En ese sentido, en vista de que actualmente se dispone de curvas internacionales (12-14) y percentiles regionales de Chile (15) para evaluar y monitorizar el crecimiento físico, el estado nutricional y la adiposidad corporal en función de la edad cronológica, este estudio se fundamenta en desarrollar percentiles controlando el estado de madurez, puesto que durante la maduración biológica, los niños y adolescentes deben evaluarse continuamente, ya que la intensidad y la duración de la pubertad son específicas de cada individuo y pueden variar considerablemente de una persona a otra (8).

En suma, la ecuación no invasiva de Moore y cols. (11), propuesta para niños y adolescentes canadienses, se validó recientemente en niños y adolescentes chilenos (16), por lo que su uso y aplicación para controlar las variaciones del estado de madurez puede ser relevante. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue proponer percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del estado de madurez en niños y adolescentes chilenos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se diseñó un estudio descriptivo y transversal en niños y adolescentes escolares de colegios públicos de la región del Maule (Chile). La población estuvo conformada por 31,696 estudiantes distribuidos en primer ciclo básico (6 a 9,9 años), segundo ciclo básico (10 a 13,9 años) y enseñanza media (14 a 17,9 años). El rango de edad oscila entre 6,0 a 17,9 años. La selección de la muestra fue de tipo probabilístico estratificado, resultando del cálculo un total de 7292 (23 %) niños y adolescentes (4214 chicos y 3084 chicas) con un intervalo de confianza (IC) del 95 %. Todos los escolares estaban matriculados en 12 colegios de 4 provincias de la región del Maule (Cauquenes, Curicó, Linares y Talca).

El estudio se efectuó de acuerdo a las sugerencias descritas por el comité de ética de la Universidad Autónoma de Chile (protocolo número 238/2014) y de la Declaración de Helsinki para seres humanos. Los padres y/o apoderados firmaron el consentimiento informado de los menores de 18 años. Se incluyeron los que completaron las tres variables antropométricas (peso, estatura y circunferencia de la cintura). Se excluyeron los escolares que presentaron algún tipo de discapacidad física y los que tenían más de 18 años (14 chicos y 10 chicas).

### TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Para el proceso de evaluación antropométrica se conformó un equipo de profesionales de educación física con amplia experiencia. Las medidas antropométricas se midieron en las instalaciones de los colegios (departamento de educación física) en horario escolar durante los años 2015 a 2017. El protocolo utilizado fue según las recomendaciones de Ross, Marfell-Jones (17), en las que se describe la evaluación con la menor cantidad de ropa posible y sin zapatos, tanto para el peso como para la estatura y la circunferencia de la cintura.

El peso corporal (kg) se evaluó usando una balanza electrónica (Tanita BC 730, Reino Unido) con escala de 0 a 150 kg y con precisión de 100 g. La estatura de pie se midió con un estadiómetro portátil (Seca 216, Gmbh & Co. KG, Hamburgo, Alemania) con precisión de 0.1 mm y según el plano de Frankfurt. La circunferencia de la cintura CC (cm) se midió en el punto medio entre las costillas inferiores y la parte superior de la cresta ilíaca con una cinta de medición antropométrica de metal, marca Seca, graduada en milímetros y con una precisión de 0.1 cm. Las tres variables antropométricas (peso, estatura y CC) se midieron en dos oportunidades (test y retest). El error técnico de medición intra-evaluador e inter-evaluador fue inferior al 1,5 %. La certificación otorgada a los evaluadores fue del nivel II por parte de la Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría (ISAK).

Se calculó el índice de masa corporal (IMC) por medio de la fórmula de Quetelet: IMC = peso (kg) / estatura<sup>2</sup> (m). Las Z-scores se determinaron utilizando los puntos de corte propuestos por la organización mundial de la salud (OMS) (18).

El estado de madurez (EM) se determinó a través de una ecuación de regresión somática propuesta por Moore y cols. (11). Estas ecuaciones utilizan como predictores la edad cronológica y la estatura de pie para ambos sexos: donde:

$$\text{Chicas: estado de madurez (años)} = -7,709133 + (0,0042232 \times (\text{edad} \times \text{estatura}))$$

$$\text{Chicos: estado de madurez (años)} = -7,999994 + (0,0036124 \times (\text{edad} \times \text{estatura})).$$

Este método antropométrico no invasivo entrega valores negativos (edad del pico de velocidad (PVC) aún no alcanzada), cero (edad actual del PVC alcanzada) y valores positivos (edad del pico de velocidad superada). Estos valores determinan la distancia en años del PVC. Los valores del PVC se redondean al número entero más cercano: por ejemplo, -4APV significa que faltan 4 años para alcanzar el PVC; OPVC señala que se está en el momento del PVC; y +1PVC significa que se pasó un año del PVC.

## ESTADÍSTICA

Se utilizó la corrección de significación de Lilliefors para contrastar si un conjunto de datos se ajusta o no a una distribución normal. Todos los datos fueron normales y se verificaron por el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Se calculó la estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, rango). Las diferencias entre ambos sexos se determinaron por medio de la prueba de la "t" para muestras independientes. Se aplicó el método LMS (19) para sintetizar los cambios de la distribución de estas mediciones antropométricas durante el crecimiento en función de la edad. Las curvas L, M y S representan la asimetría (lambda), la mediana (mu) y el coeficiente de variación (sigma), respectivamente. El método LMS usa la transformación "Box-Cox" para ajustar la distribución de datos antropométricos a una distribución normal, minimizando los efectos de la asimetría. Los parámetros L, M y S se calcularon según el método penalizado máximo (20). El procesamiento de

datos se realizó utilizando el software LMS Chartmaker Pro (The Institute of Child Health, Londres, Reino Unido) (21). En todos los casos se consideró una  $p < 0,05$  como significativa. Los cálculos se efectuaron en planillas de Excel y SPSS 18.0.

## RESULTADOS

Las variables que caracterizan a la muestra estudiada se observan en la tabla I. Los chicos presentaron mayor peso, estatura, IMC y CC en relación con las mujeres ( $p < 0,05$ ); sin embargo, las mujeres mostraron un estado de madurez más avanzado que el de los chicos ( $p < 0,05$ ) y un ICE mayor que el de los chicos ( $p < 0,05$ ). Además, no hubo diferencias significativas en términos de edad cronológica y Z-score entre ambos性 ( $p > 0,05$ ).

Las distribuciones de los percentiles (P3, P10, P25, P50, P75, P90 y P97) para las variables de crecimiento físico (peso y estatura) se observan en la tabla II y las de la adiposidad corporal (IMC, CC e ICE) en la tabla III para los chicos y la tabla IV para las chicas. Los niveles de APVC para el crecimiento físico y la adiposidad corporal (IMC, CC e ICE) en los chicos oscilan desde -5APVC hasta +4APVC, y en las mujeres desde -5APVC hasta +5APVC. Los valores de las medianas de las variables de crecimiento físico y adiposidad corporal en ambos sexos aumentan conforme avanza el estado de madurez (desde -5APVC hasta +5APVC).

## DISCUSIÓN

El estudio desarrolló percentiles para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal de los niños y adolescentes chilenos, basados en el control del estado de madurez. Para tal fin se utilizó el método LMS para generar los percentiles, puesto que presenta ventajas particulares en relación con los métodos tradicionales, especialmente cuando se crean patrones de crecimiento físico (22), adiposidad corporal (23) y masa libre de grasa (24).

**Tabla I.** Características antropométricas de la muestra estudiada

Indicadores	Chicos			Chicas			
	n	X	DE	n	X	DE	p
Edad (años)	4214	13,79	2,94	3804	13,43	3,13	0,061
EM (APVC)	4214	13,70	0,61	3804	12,11	0,60	0,000
<b>Crecimiento físico</b>							
Peso (kg)	4214	56,85	16,56	3804	51,96	14,38	0,000
Estatura (cm)	4214	159,55	15,71	3804	151,79	12,43	0,000
<b>Adiposidad corporal</b>							
IMC ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	4214	21,85	3,84	3804	22,14	4,11	0,001
CC (cm)	4214	74,54	11,67	3804	71,56	10,33	0,000
ICE (i.e)	4214	0,46	0,06	3804	0,47	0,06	0,006
Z-score	4214	0,37	1,08	3804	0,11	1,1	0,064

X: promedio; DE: desviación estándar; EM: estado de madurez; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; ICE: índice cintura-estatura.

**Tabla II.** Valores referenciales de las variables de crecimiento físico (peso y estatura) por APVC y sexo

EM (APVC)	L	M	S	P3	P5	P10	P15	P25	p50	P75	P85	P90	P95	P97
<b>Chicos</b>														
<b>Peso (kg)</b>														
<b>Estatura (cm)</b>														
-5	-0,83	26,76	0,21	19,0	19,8	21,0	21,9	23,4	26,8	31,1	34,0	36,3	40,2	43,2
-4	-0,56	32,23	0,21	22,7	23,6	25,2	26,3	28,2	32,2	37,3	40,5	42,9	47,0	50,0
-3	-0,35	37,81	0,20	26,4	27,6	29,5	30,9	33,1	37,8	43,5	47,0	49,7	53,9	56,9
-2	-0,26	43,60	0,20	30,6	31,9	34,1	35,7	38,3	43,6	49,9	53,8	56,6	61,2	64,4
-1	-0,30	49,66	0,19	35,4	36,8	39,3	41,0	43,8	49,7	56,6	60,8	63,9	68,9	72,5
0	-0,45	55,92	0,18	40,7	42,3	44,9	46,7	49,7	55,9	63,4	68,0	71,4	77,0	80,9
1	-0,68	61,69	0,17	46,2	47,7	50,3	52,2	55,2	61,7	69,5	74,5	78,2	84,2	88,6
2	-0,97	66,16	0,16	50,8	52,3	54,9	56,7	59,7	66,2	74,2	79,3	83,2	89,7	94,5
3	-1,29	69,90	0,15	54,9	56,4	58,9	60,7	63,6	69,9	77,9	83,2	87,2	94,1	99,3
4	-1,61	73,49	0,14	59,0	60,4	62,8	64,5	67,3	73,5	81,4	86,7	90,8	97,9	103,4
<b>Chicas</b>														
<b>Peso (kg)</b>														
-5	-1,73	121,50	0,05	111,9	113,0	114,7	116,0	117,8	121,5	125,5	127,9	129,5	132,0	133,7
-4	-0,84	130,44	0,05	120,1	121,3	123,3	124,6	126,6	130,4	134,5	136,8	138,4	140,9	142,5
-3	0,23	138,85	0,04	127,9	129,2	131,3	132,7	134,8	138,9	143,0	145,2	146,8	149,1	150,6
-2	1,35	146,85	0,04	135,3	136,8	139,0	140,5	142,8	146,9	150,9	153,1	154,6	156,7	158,1
-1	2,04	154,77	0,04	143,0	144,5	146,9	148,4	150,7	154,8	158,8	160,9	162,3	164,4	165,7
0	2,02	162,04	0,04	150,6	152,1	154,3	155,8	158,0	162,0	166,0	168,0	169,4	171,4	172,7
1	1,49	167,51	0,03	156,7	158,1	160,2	161,6	163,7	167,5	171,3	173,3	174,7	176,7	178,0
2	0,79	170,99	0,03	160,7	162,0	164,0	165,3	167,3	171,0	174,7	176,7	178,1	180,1	181,4
3	0,04	174,14	0,03	164,4	165,6	167,4	168,7	170,6	174,1	177,8	179,8	181,1	183,2	184,5
4	-0,72	177,95	0,03	168,6	169,7	171,5	172,7	174,5	178,0	181,5	183,5	184,9	186,9	188,3
<b>Estatura (cm)</b>														
-5	-0,6	22,71	0,208	16,0	16,6	17,7	18,5	19,9	22,7	26,3	28,6	30,3	33,3	35,4
-4	-0,54	27,17	0,204	19,2	20,0	21,3	22,2	23,8	27,2	31,4	34,0	36,0	39,4	41,8
-3	-0,47	32,17	0,2	22,8	23,7	25,3	26,4	28,2	32,2	37,0	40,0	42,3	46,0	48,7
-2	-0,4	37,53	0,195	26,7	27,8	29,6	30,9	33,0	37,5	43,0	46,3	48,8	52,9	55,8
-1	-0,36	43,08	0,188	30,9	32,1	34,2	35,7	38,0	43,1	49,1	52,7	55,5	59,8	62,9
0	-0,39	48,49	0,182	35,2	36,6	38,8	40,4	43,0	48,5	55,0	59,0	61,9	66,6	70,0
1	-0,52	53,06	0,175	39,2	40,6	42,9	44,6	47,3	53,1	60,0	64,2	67,4	72,5	76,2
2	-0,73	56,25	0,17	42,2	43,6	46,0	47,7	50,4	56,3	63,4	67,9	71,3	76,9	81,0
3	-0,96	58,28	0,166	44,3	45,7	48,0	49,7	52,4	58,3	65,6	70,4	74,0	80,1	84,5
4	-1,2	60,09	0,163	46,3	47,7	49,9	51,5	54,2	60,1	67,6	72,5	76,4	82,9	87,9
5	-1,42	61,92	0,158	48,3	49,6	51,8	53,4	56,1	61,9	69,5	74,6	78,6	85,7	91,2
<b>Chicas</b>														
<b>Peso (kg)</b>														
-5	-5,62	114,8	0,047	106,9	107,7	109,0	110,0	111,5	114,8	118,9	121,5	123,5	127,0	129,6
-4	-3,85	123,1	0,045	114,4	115,3	116,9	117,9	119,6	123,1	127,1	129,6	131,3	134,2	136,3
-3	-1,97	131,2	0,043	121,8	122,8	124,6	125,8	127,6	131,2	135,2	137,5	139,1	141,6	143,3
-2	0,321	139	0,041	128,6	129,9	131,9	133,2	135,2	139,0	142,8	144,9	146,4	148,5	149,9
-1	2,471	146	0,039	134,8	136,3	138,5	140,0	142,1	146,0	149,7	151,7	153,0	154,9	156,1
0	3,701	151,8	0,037	140,3	141,9	144,3	145,8	148,0	151,9	155,5	157,3	158,5	160,3	161,4
1	3,933	155,9	0,035	144,5	146,1	148,4	149,9	152,1	155,9	159,4	161,2	162,4	164,1	165,2
2	3,55	158,1	0,034	147,2	148,6	150,9	152,3	154,4	158,1	161,6	163,3	164,5	166,3	167,3
3	2,803	159,2	0,033	148,8	150,2	152,3	153,7	155,6	159,2	162,6	164,4	165,6	167,4	168,5
4	1,754	160,8	0,031	151,1	152,3	154,2	155,5	157,3	160,8	164,2	165,9	167,1	168,9	170,1
5	0,573	163,3	0,03	154,2	155,3	157,0	158,2	160,0	163,3	166,6	168,4	169,7	171,5	172,7

EM: estado de madurez, APVC: años de pico de velocidad de crecimiento, L: asimetría (lambda), M mediana y S: coeficiente de variación (sigma).

**Tabla III.** Valores referenciales de las variables de adiposidad corporal (IMC, CC e ICE) por APVC en los chicos

EM (APVC)	n	L	M	S	P3	P5	P10	P15	P25	p50	P75	P85	P90	P95	P97
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>															
-5	170	-1,50	17,19	0,17	13,3	13,7	14,3	14,7	15,5	17,2	19,5	21,0	22,3	24,6	26,4
-4	240	-1,17	18,12	0,17	13,8	14,2	14,9	15,5	16,3	18,1	20,5	22,1	23,3	25,4	27,0
-3	363	-0,90	19,00	0,17	14,4	14,8	15,6	16,1	17,0	19,0	21,5	23,0	24,2	26,2	27,7
-2	365	-0,72	19,75	0,17	14,8	15,3	16,1	16,7	17,7	19,8	22,3	23,9	25,1	27,0	28,4
-1	412	-0,63	20,28	0,17	15,2	15,7	16,5	17,2	18,2	20,3	22,9	24,5	25,6	27,6	29,0
0	609	-0,61	20,82	0,17	15,6	16,1	17,0	17,7	18,7	20,8	23,4	25,0	26,2	28,2	29,5
1	676	-0,70	21,52	0,16	16,3	16,9	17,7	18,4	19,4	21,5	24,1	25,7	27,0	28,9	30,4
2	749	-0,89	22,19	0,16	17,1	17,6	18,5	19,1	20,1	22,2	24,8	26,4	27,6	29,7	31,2
3	533	-1,11	22,63	0,15	17,7	18,2	19,0	19,6	20,6	22,6	25,2	26,8	28,0	30,1	31,6
4	97	-1,34	22,83	0,14	18,2	18,7	19,4	20,0	20,9	22,8	25,3	26,9	28,1	30,2	31,7
<b>CC (cm)</b>															
-5	170	-1,82	59,47	0,12	49,4	50,4	52,1	53,3	55,2	59,5	64,8	68,2	70,9	75,4	78,8
-4	240	-1,68	63,23	0,12	52,3	53,4	55,2	56,5	58,7	63,2	68,9	72,6	75,4	80,2	83,7
-3	363	-1,58	66,47	0,12	54,8	56,0	57,9	59,3	61,6	66,5	72,5	76,3	79,3	84,2	87,8
-2	365	-1,54	68,97	0,12	56,8	58,1	60,1	61,6	63,9	69,0	75,2	79,2	82,2	87,3	91,0
-1	412	-1,58	71,21	0,12	58,8	60,1	62,1	63,6	66,0	71,2	77,6	81,7	84,8	90,0	93,8
0	609	-1,69	73,70	0,12	61,2	62,4	64,5	66,0	68,5	73,7	80,2	84,4	87,5	92,9	96,9
1	676	-1,86	76,15	0,11	63,7	64,9	67,0	68,5	70,9	76,2	82,7	86,9	90,1	95,6	99,7
2	749	-2,10	77,88	0,11	65,8	67,0	69,0	70,5	72,8	77,9	84,2	88,4	91,6	97,1	101,2
3	533	-2,37	79,09	0,10	67,7	68,8	70,7	72,1	74,3	79,1	85,2	89,1	92,2	97,5	101,6
4	97	-2,64	80,23	0,09	69,5	70,5	72,3	73,6	75,7	80,2	85,9	89,7	92,6	97,7	101,6
<b>ICE (i.e)</b>															
-5	170	-0,02	0,49	0,00	0,41	0,42	0,43	0,44	0,46	0,49	0,52	0,55	0,56	0,59	0,61
-4	240	-0,01	0,48	0,00	0,40	0,41	0,42	0,43	0,45	0,48	0,52	0,54	0,56	0,59	0,61
-3	363	-0,01	0,48	0,00	0,40	0,40	0,42	0,43	0,44	0,48	0,51	0,54	0,56	0,58	0,61
-2	365	-0,01	0,47	0,00	0,39	0,40	0,41	0,42	0,43	0,47	0,51	0,53	0,55	0,58	0,60
-1	412	-0,01	0,46	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,50	0,52	0,54	0,57	0,59
0	609	-0,02	0,45	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,42	0,45	0,49	0,52	0,54	0,57	0,59
1	676	-0,02	0,46	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,49	0,52	0,54	0,57	0,59
2	749	-0,02	0,46	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,50	0,52	0,54	0,57	0,59
3	533	-0,02	0,46	0,00	0,39	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,49	0,52	0,53	0,56	0,58
4	97	-0,02	0,46	0,00	0,39	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,49	0,51	0,53	0,56	0,58

EM: estado de madurez; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; L: asimetría (lambda); M: mediana; S: coeficiente de variación (sigma); IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; ICE: índice cintura-estatura.

En este contexto, las variables de crecimiento (peso y estatura) y adiposidad corporal (IMC, CC, ICE) podrían analizarse objetivamente a partir de los percentiles propuestos por el EM; además, su valoración es posible realizarla en tiempo real por medio del siguiente enlace: [www.reidebihu.net/cf\\_ac\\_chile.php](http://www.reidebihu.net/cf_ac_chile.php). Esta información es relevante para identificar las variaciones interindividuales durante el periodo de crecimiento y desarrollo

puesto que, por lo general, suelen confundirse temporalmente debido a una maduración más rápida o lenta entre los niños y adolescentes.

Las características del crecimiento físico y de la adiposidad corporal lento y acelerado podrían identificarse dentro de los límites extremos de los percentiles propuestos (25) ya que las referencias propuestas en este estudio permiten ajustar el EM en

**Tabla IV.** Valores referenciales de las variables de adiposidad corporal (IMC, CC e ICE) por APVC en las chicas

EM (APVC)	n	L	M	S	P3	P5	P10	P15	P25	p50	P75	P85	P90	P95	P97
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>															
-5	40	-0,3	17,37	0,16	13,1	13,5	14,3	14,8	15,6	17,4	19,4	20,6	21,4	22,8	23,7
-4	209	-0,43	17,93	0,16	13,5	14,0	14,7	15,3	16,1	17,9	20,0	21,3	22,2	23,7	24,7
-3	196	-0,56	18,64	0,16	14,1	14,6	15,4	15,9	16,8	18,6	20,8	22,2	23,2	24,8	25,9
-2	256	-0,68	19,4	0,16	14,7	15,2	16,0	16,6	17,5	19,4	21,7	23,1	24,2	25,9	27,2
-1	317	-0,79	20,17	0,16	15,4	15,9	16,7	17,3	18,2	20,2	22,6	24,1	25,2	27,1	28,4
0	381	-0,88	21,01	0,16	16,1	16,6	17,4	18,0	19,0	21,0	23,5	25,1	26,3	28,3	29,7
1	492	-0,98	21,84	0,16	16,9	17,4	18,2	18,8	19,8	21,8	24,4	26,1	27,3	29,4	30,9
2	629	-1,13	22,53	0,15	17,5	18,0	18,9	19,5	20,4	22,5	25,2	26,9	28,2	30,4	32,0
3	616	-1,3	23,03	0,15	18,1	18,5	19,4	20,0	20,9	23,0	25,7	27,5	28,8	31,2	32,9
4	578	-1,44	23,32	0,15	18,4	18,9	19,7	20,3	21,2	23,3	26,0	27,8	29,2	31,6	33,4
5	90	-1,58	23,35	0,15	18,6	19,0	19,8	20,4	21,3	23,4	26,0	27,8	29,2	31,6	33,5
<b>CC (cm)</b>															
-5	40	-1,95	56,33	0,11	47,7	48,5	50,0	51,0	52,7	56,3	60,8	63,7	65,9	69,6	72,3
-4	209	-1,85	59,43	0,11	50,0	50,9	52,5	53,7	55,5	59,4	64,3	67,4	69,8	73,8	76,8
-3	196	-1,75	62,51	0,11	52,3	53,3	55,0	56,3	58,2	62,5	67,8	71,1	73,7	78,0	81,2
-2	256	-1,63	65,21	0,11	54,3	55,4	57,2	58,6	60,7	65,2	70,8	74,3	77,0	81,4	84,7
-1	317	-1,5	67,66	0,11	56,2	57,4	59,3	60,7	62,9	67,7	73,4	77,1	79,8	84,3	87,6
0	381	-1,38	69,98	0,11	58,0	59,2	61,2	62,7	65,0	70,0	75,9	79,6	82,4	87,0	90,3
1	492	-1,28	71,87	0,11	59,4	60,7	62,8	64,3	66,8	71,9	78,0	81,8	84,6	89,2	92,5
2	629	-1,22	73,13	0,12	60,3	61,7	63,9	65,4	67,9	73,1	79,4	83,2	86,1	90,7	94,1
3	616	-1,23	73,98	0,11	61,1	62,4	64,6	66,2	68,7	74,0	80,3	84,2	87,0	91,7	95,1
4	578	-1,32	74,81	0,11	62,0	63,3	65,5	67,1	69,6	74,8	81,1	85,0	87,9	92,7	96,1
5	90	-1,44	75,4	0,11	62,8	64,1	66,2	67,8	70,2	75,4	81,6	85,5	88,5	93,3	96,7
<b>ICE (i.e)</b>															
-5	40	-0,02	0,49	0,00	0,42	0,43	0,44	0,45	0,46	0,49	0,52	0,54	0,56	0,59	0,61
-4	209	-0,02	0,48	0,00	0,41	0,42	0,43	0,44	0,45	0,48	0,52	0,54	0,56	0,59	0,61
-3	196	-0,02	0,48	0,00	0,40	0,41	0,42	0,43	0,45	0,48	0,51	0,54	0,56	0,59	0,61
-2	256	-0,02	0,47	0,00	0,40	0,40	0,42	0,42	0,44	0,47	0,51	0,53	0,55	0,58	0,61
-1	317	-0,02	0,46	0,00	0,39	0,40	0,41	0,42	0,43	0,46	0,50	0,53	0,55	0,58	0,60
0	381	-0,01	0,46	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,50	0,52	0,54	0,57	0,59
1	492	-0,01	0,46	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,50	0,53	0,54	0,57	0,59
2	629	-0,01	0,46	0,00	0,38	0,39	0,40	0,41	0,43	0,46	0,50	0,53	0,55	0,57	0,59
3	616	-0,01	0,47	0,00	0,38	0,39	0,41	0,42	0,43	0,47	0,51	0,53	0,55	0,58	0,60
4	578	-0,01	0,47	0,00	0,38	0,39	0,41	0,42	0,43	0,47	0,51	0,53	0,55	0,57	0,59
5	90	-0,01	0,46	0,00	0,38	0,39	0,41	0,42	0,43	0,46	0,50	0,52	0,54	0,57	0,59

EM: estado de madurez; APVC: años de pico de velocidad de crecimiento; L: asimetría ( $\lambda$ ); M: mediana; S: coeficiente de variación ( $\sigma$ ); IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; ICE: índice cintura-estatura.

una muestra específica de niños y adolescentes de 6 a 18 años, respectivamente.

Las tablas referenciales expresadas en puntajes Z y/o percentiles para cada edad y sexo sirven para monitorizar el crecimiento y la evaluación del estado nutricional de los niños y

adolescentes, y son una prioridad en la práctica clínica cotidiana (26), por lo que los resultados de las evaluaciones pueden usarse como indicadores de salud y bienestar, al tiempo que reflejan las condiciones nutricionales y de vida de una determinada región geográfica (25,27).

Hasta donde se sabe, ninguna de las referencias antropométricas existentes es capaz de determinar el estado de maduración por medio de un método no invasivo (28), excepto los percentiles propuestos para niños y adolescentes brasileños de 8 a 17 años, desarrollados para la región de Sao Caetano en Sao paulo (Brasil) (25). Este estudio utilizó la ecuación de Mirwald y cols. (29) para calcular el EM y, consecuentemente, evaluar el crecimiento y la adiposidad corporal.

Por otro lado, en Chile se identificó el estudio efectuado por Cossio-Bolaños y cols. (30), en el que se estimó la masa grasa a través de la edad cronológica y el EM; sin embargo, tras una exhaustiva búsqueda de información bibliográfica, no se pudieron identificar otros estudios que permitan contrastar los resultados obtenidos en este estudio, por lo que al parecer es necesario desarrollar más investigaciones y así complementar los vacíos observados en esta área.

Las referencias aquí propuestas no son una solución real para el control de la maduración biológica sino, por el contrario, una alternativa que sugiere el uso de una herramienta no invasiva para clasificar a los jóvenes según su EM en poblaciones pediátricas deportivas y no deportivas.

Así pues, controlar el efecto de la madurez y el rango sustancial en el ritmo y el momento del crecimiento en poblaciones pediátricas sigue siendo un desafío (11), especialmente en el ámbito de la investigación, pues abre nuevas posibilidades y perspectivas entre los profesionales para seguir proponiendo alternativas no invasivas y de fácil uso en las ciencias de la salud y del deporte.

En general, las curvas propuestas son de interés clínico ya que los percentiles sirven como referencias normativas frente a las cuales se evalúa y se identifica un crecimiento atípico (31), así como las variaciones de la adiposidad y la composición corporal. Además, el valor real de la curva radica en ayudar a determinar el grado en que se satisfacen las necesidades fisiológicas durante el proceso de crecimiento y desarrollo (32), especialmente si se usan índices antropométricos como el IMC, la CC y el ICE para evaluar los cambios de la adiposidad corporal durante el crecimiento físico.

En general, este estudio presenta varias fortalezas que están relacionadas con el tamaño y el tipo de selección de la muestra, dado que se utilizó una selección de la muestra probabilística, por lo que estos resultados son generalizables a otros contextos con similares características demográficas. Por otro lado, las variables antropométricas utilizadas en este estudio son mediciones no invasivas, de bajo coste y rápida evaluación. Además, se midieron dos veces, garantizando de esta forma la confiabilidad de las medidas antropométricas. Se destaca también que no se encontró ningún estudio transversal y/o longitudinal que permitiera comparar y contrastar el EM en muestras de niños chilenos. Los futuros estudios deberán poner su atención en el desarrollo de curvas longitudinales.

## CONCLUSIÓN

Los percentiles aquí propuestos son una alternativa para evaluar el crecimiento físico y la adiposidad corporal en función del

EM en niños y adolescentes chilenos. Los resultados sugieren la utilidad del uso de esta técnica no invasiva en los contextos tanto clínicos como epidemiológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gomez-Campos R, Arruda M, Luarte-Rocha C, Urra Albornoz C, Almonacid Fierro A, Cossio-Bolaños M. Enfoque teórico del crecimiento físico de niños y adolescentes. *Rev Esp Nutr Hum Diet* 2016;20(3):244-53. DOI: 10.14306/renhyd.20.3.198
2. Gómez-Campos R, Arruda M, Hobold E, Abella CP, Camargo C, Cossio-Bolaños M. Valoración de la maduración biológica: usos y aplicaciones en el ámbito escolar. *Rev Andal Med Deporte* 2013;6(4):151-60. DOI: 10.1016/S1888-7546(13)70051-0
3. Garcia C, Teles J, Barrigas C, Fragoso I. Health-related quality of life of Portuguese children and adolescents according to their biological maturation and volume of physical activity. *Qual Life Res* 2018;27:1483-92. DOI: 10.1007/s11136-018-1822-7
4. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD000227. DOI: 10.1002/14651858.CD000227.pub2
5. McLaughlin T, Craig C, Liu LF, Perelman D, Allister C, Spielman D, et al. Adipose cell size and regional fat deposition as predictors of metabolic response to overfeeding in insulin resistant and insulin-sensitive humans. *Diabetes* 2016;65:1245-54. DOI: 10.2337/db15-1213
6. Birsoy K, Festuccia WT, Laplante M. A comparative perspective on lipid storage in animals. *J Cell Sci* 2013;126:1541-52. DOI: 10.1242/jcs.104992
7. Sherar LB, Cumming SP, Eisenmann JC, Baxter-Jones ADG, Malina RM. Adolescent biological maturity and physical activity: biology meets behavior. *Pediatric Exerc Sci* 2010;22(3):332-49. DOI: 10.1123/pes.22.3.332
8. Malina RM, Bouchard C, Bar-Or O. Growth, Maturation and Physical Activity, 2nd Ed. Human Kinetics, Champaign, IL; 2004. DOI: 10.5040/9781492596837
9. Malina RM, Rogol AD, Cumming SP, Coelho E, Silva MJ, Figueiredo AJ. Biological maturation of youth athletes: assessment and implications. *Br J Sports Med* 2015;49(13):852-9. DOI: 10.1136/bjsports-2015-094623
10. Mirwald RL, Baxter-Jones ADG, Bailey DA, Beunen GP. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:689-94.
11. Moore SA, McKay HA, Macdonald H, Nettlefold L, Baxter-Jones AD, Cameron N. Enhancing a somatic maturity prediction model. *Med Sci Sports Exerc* 2015;47:1755-64. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000588
12. Kuczmarski R, Ogden C, Grummer-Strawn L, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDCgrowth charts: United States. Advance Data From Vital Andhealth Statistics. Hyattsville, MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2000.
13. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006;450:56-65. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2006.tb02376.x
14. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric referencedata for children and adults: United States, 2007–2010. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2012;11:1-28. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data-series/sr\\_11/sr11\\_252.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data-series/sr_11/sr11_252.pdf)
15. Gomez-Campos R, Arruda M, Andruske CL, Leite-Portella D, Pacheco-Carrillo J, Urral-Albornoz C, et al. Physical Growth and Body Adiposity Curves in Students of the Maule Region (Chile). *Front Pediatr* 2019;6:7.323. DOI: 10.3389/fped.2019.000323
16. Cossio-Bolaños M, Vidal-Espinoza R, Castelli Correia de Campos LF, Sulla-Torres J, Cossio-Bolaños W, Urra-Albornoz C, et al. Ecuaciones que predicen el estado de madurez: Validación en muestra transversal y propuesta de percentiles para evaluar el crecimiento físico y adiposidad corporal en niños y adolescentes chilenos. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2021. En prensa.
17. Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. En: MacDougall JD, Wenger HA, Geeny HJ. (Eds.), *Physiological testing of elite athlete*. London: Human Kinetics 1991;223:308-14.
18. de Onis M, Onyango AW, Borgatti E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85(9):660-7. DOI: 10.2471/BLT.07.043497

19. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ* 2000;320(7244):1240-3. DOI: 10.1136/bmj.320.7244.1240
20. Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: The LMS method and penalized likelihood. *Statistic in Medicine* 1992;11:1305-19. DOI: 10.1002/sim.4780111005
21. Pan H, Cole TJ. LMS Chartmaker 2006 [Acceso 28 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.healthforallchildren.co.uk>.
22. Kulaga Z, Litwin M, Tkaczyk M, Palczewska I, Zajaczkowska M, Zwolińska D, Krynicki T, et al: Polish 2010 growth references for school-aged children and adolescents. *Eur J Pediatr* 2011;170:599-609. DOI: 10.1007/s00431-010-1329-x
23. Gómez-Campos R, Andruske CL, Hespanhol J, Torres JS, Arruda M, Luarte-Rocha C, et al. Waist Circumferences of Chilean Students: Comparison of the CDC-2012 Standard and Proposed Percentile Curves. *International journal of environmental research and public health* 2015;12(7):7712-24. DOI: 10.3390/ijerph120707712
24. Cossío-Bolaños MA, Andruske CL, de Arruda M, Sulla-Torres J, Urra-Albornoz C, Rivera-Portugal M, et al. Muscle Mass in Children and Adolescents: Proposed Equations and Reference Values for Assessment. *Front Endocrinol* 2019;10:583. DOI: 10.3389/fendo.2019.00583
25. Leite Portella D, Arruda M, Gómez-Campos R, Checkin Portella G, Andruske CL, Cossío-Bolaños MA. Physical Growth and Biological Maturation of Children and Adolescents: Proposed Reference Curves. *Ann Nutr Metab* 2017;70(4):329-37. DOI: 10.1159/000475998
26. Chung S. Growth and Puberty in Obese Children and Implications of Body Composition. *Journal of obesity & metabolic síndrome* 2017;26(4):243-50. DOI: 10.7570/jomes.2017.26.4.243
27. Molinari L, Gasser T, Largo RH. TW3 bone age: RUS/CB and gender differences of percentiles for score and score increments. *Ann Hum Biol* 2004;31(4):421-35. DOI: 10.1080/03014460410001723969
28. Coelho-e-Silva MJ, Vaz Ronque ER, Cyrino ES, Fernandes RA, Valente-dos-Santos J, Machado-Rodrigues A, et al. Nutritional status, biological maturation and cardiorespiratory fitness in Azorean youth aged 11-15 years. *BMC Public Health* 2013;13:495. DOI: 10.1186/1471-2458-13-495
29. Mirwald RL, Baxter-Jones ADG, Bailey DA, Beunen GP. An assessment of maturity from anthropometric measurements. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:689-94.
30. Cossío-Bolaños M, de Arruda M, Sulla-Torres J, Urra-Albornoz C, Gómez-Campos R. Development of equations and proposed reference values to estimate body fat mass among Chilean children and adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2017;115(5):453-61. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.453
31. Wang Y, Chung MK, Vorperian HK. Composite growth model applied to human oral and pharyngeal structures and identifying the contribution of growth types. *Stat Methods Med Res* 2016;25(5):1975-90. DOI: 10.1177/0962280213508849
32. de Onis M. Growth curves for school age children and adolescents. *Indian Pediatr* 2009;46:463-5.



## Trabajo Original

Pediatría

### Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2019

*Weight status in the 6- to 9-year-old school population in Spain: results of the ALADINO 2019 Study*

Marta García-Solano<sup>1</sup>, Enrique Gutiérrez-González<sup>1</sup>, Ana M. López-Sobaler<sup>2,3</sup>, Miguel Ruiz-Álvarez<sup>4</sup>, Laura M. Bermejo López<sup>2,3</sup>, Aránzazu Aparicio<sup>2,3</sup>, María Araceli García-López<sup>1</sup>, María José Yusta-Boyo<sup>1</sup>, Teresa Robledo de Dios<sup>1</sup>, Carmen Villar Villalba<sup>1</sup> y María Ángeles Dal Re Saavedra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vocalía Asesora para la Estrategia NAOS. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Consumo. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. <sup>3</sup>Grupo de Investigación "Valoración Nutricional de Individuos y Colectivos: metodología y aplicaciones" (VALORNUT). Universidad Complutense de Madrid. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

#### Resumen

**Introducción:** la obesidad infantil es un problema de salud pública cuya prevalencia no ha dejado de crecer en las últimas décadas.

**Objetivo:** describir la situación ponderal de los escolares de 6 a 9 años en España en 2019, y sus factores asociados.

**Métodos:** ALADINO es un estudio transversal en escolares de 6 a 9 años, representativo de la población española, aplicando la metodología de la *Child Obesity Surveillance Initiative* de la Oficina Regional para Europa de la OMS. Se midieron el peso, la talla y el perímetro abdominal de los participantes, definiendo la situación ponderal según diferentes estándares (OMS, IOTF y Orbe gozo). Se pasó a los progenitores un cuestionario sobre estilo de vida y características sociodemográficas.

**Resultados:** se midieron 16.665 escolares de 276 colegios. El 40,6 % presentaban exceso de peso –23,3 % sobrepeso y 17,3 % obesidad—, siendo la obesidad más prevalente en los niños y el sobrepeso en las niñas, y aumentando ambos con la edad. La prevalencia de la obesidad abdominal era del 22,6 %. El exceso de peso disminuyó 3,9 puntos porcentuales desde 2011, principalmente el sobrepeso de los niños. La obesidad permaneció estable. El exceso de peso fue más prevalente en los escolares con hábitos menos saludables de alimentación y actividad física, y en las familias con menor nivel socioeconómico.

**Conclusiones:** la prevalencia del exceso de peso es elevada, aunque ha descendido desde 2011 y permanece estable desde 2015 entre los escolares de 6 a 9 años en España, debiéndose esta reducción fundamentalmente al descenso del sobrepeso en los niños. Es necesario seguir fomentando hábitos saludables desde las etapas más tempranas, reduciendo las desigualdades en salud.

#### Abstract

**Introduction:** childhood obesity is a public health problem whose prevalence has grown steadily in recent decades.

**Objective:** to describe the weight status of schoolchildren aged 6 to 9 years in Spain in 2019, and their associated factors.

**Methods:** ALADINO is a cross-sectional study in schoolchildren aged 6 to 9 years, representative of the Spanish population, and aligned with the Child Obesity Surveillance Initiative of the WHO Regional Office for Europe. Participants' weight, height, and abdominal circumference were measured, defining weight status according to different standards (WHO, IOTF, and Orbe gozo). A questionnaire on lifestyle and socio-demographic characteristics was administered to parents.

**Results:** a total of 16,665 schoolchildren from 276 schools were measured. Excess weight was observed in 40.6 %: 23.3 % overweight and 17.3 % obesity, with obesity being more prevalent in boys and overweight in girls, both increasing with age. The prevalence of abdominal obesity was 22.6 %. Excess weight decreased by 3.9 percentage points since 2011, mainly due to overweight in boys. Obesity remained stable. Excess weight was more prevalent in schoolchildren with less healthy eating and physical activity habits, and in families with a lower socioeconomic status.

**Conclusions:** the prevalence of excess weight is high, although it has declined since 2011 and remains stable since 2015 among schoolchildren aged 6–9 years in Spain, this reduction being mainly due to a decrease in overweight in children. It is necessary to continue promoting healthy habits from the earliest stages of life, thus reducing health inequalities.

#### Palabras clave:

Obesidad. Sobre peso. Prevalencia. Escolares. Índice de masa corporal. España.

#### Keywords:

Obesity. Overweight. Prevalence. Schoolchildren. Body mass index. Spain.

Recibido: 26/03/2021 • Aceptado: 05/07/2021

Financiación: el estudio ALADINO 2019 fue financiado por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición.

Agradecimientos: al Ministerio de Educación y Formación Profesional, las Consejerías de Educación y Sanidad de las Comunidades Autónomas, el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) y los colegios que aceptaron participar en el estudio, sus equipos directivos, equipos docentes y AMPAS, madres y padres, y escolares participantes del estudio.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Ruiz-Álvarez M, Bermejo López LM, Aparicio A, García-López MA, Yusta-Boyo MJ, Robledo de Dios T, Villar Villalba C, Dal Re Saavedra MÁ. Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2019. Nutr Hosp 2021;38(5):943-953

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03618>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

Enrique Gutiérrez González. Vocalía Asesora para la Estrategia NAOS. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. c/ Alcalá 56, 1<sup>a</sup> planta. 28014 Madrid e-mail: egutierrez@aesan.gob.es

## INTRODUCCIÓN

La obesidad infantil es un grave problema que impacta negativamente en la salud, aumentando el riesgo de padecer, entre otras, diabetes de tipo 2, hipertensión, alteraciones musculoesqueléticas o psicosociales (1) y obesidad y patologías relacionadas en la edad adulta (2).

En Europa, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), desde 1975 hasta 2016, las cifras de exceso de peso infantil (sobrepeso u obesidad) han aumentado considerablemente, superando la prevalencia del sobrepeso y la obesidad el 30 % y 10 %, respectivamente (3). En España, el exceso de peso en escolares de 6-9 años sigue constituyendo un problema por su magnitud y consecuencias (4), a pesar de haber descendido desde 2011 hasta 2015 (5), de forma similar a lo que ha ocurrido en otros países de nuestro entorno, como Portugal (6). Para combatir este problema se han puesto en marcha diferentes iniciativas como la Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad (NAOS) en España (7) y el Plan de Acción de la Unión Europea contra la Obesidad Infantil 2014-2020 (8).

En 2006, la Oficina Regional para Europa de la OMS impulsó la *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI), un sistema armonizado de vigilancia de la obesidad infantil. Dentro de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (9) de la Agenda 2030 de Naciones Unidas, la nutrición (ODS2), la pobreza (ODS1) y la salud (ODS3) ocupan un lugar fundamental. Además, el Plan de Acción Europeo sobre alimentación y nutrición 2015-2020 (10) recogía como cuarto objetivo apoyar la vigilancia, monitorización, evaluación e investigación en dichos ámbitos. Desde 2011, en España, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) participa en la iniciativa COSI de vigilancia de la obesidad infantil, desarrollando el “estudio ALADINO de ALimentación, Actividad física, Desarrollo INFantil y Obesidad” desde el Observatorio de la Nutrición y de Estudio de la Obesidad.

La AESAN realizó en 2019 el cuarto estudio ALADINO, cuyos resultados se exponen en esta publicación, con el objetivo de describir la situación ponderal de los escolares de 6 a 9 años en España en 2019, según la edad y el sexo, y su evolución desde 2011, así como los factores asociados al sobrepeso y la obesidad.

## METODOLOGÍA

### DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO ALADINO

ALADINO es un estudio observacional, descriptivo y transversal de escolares de 6 a 9 años (de 1.º a 4.º curso de la educación primaria) en centros de educación primaria (CEP) de titularidad pública o privada en España, cuyo diseño detallado ya se ha publicado anteriormente (11). El estudio ALADINO 2019 corresponde a la quinta ronda de COSI, cuarta en España, y contó con un informe favorable del Comité Ético de Ensayos Clínicos del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

El tamaño muestral y la población a estudiar se establecieron según el protocolo y los procedimientos de COSI (versión 2018)

(12,13). Para obtener una muestra representativa de la población escolar de 6 a 9 años en España, se realizó un muestreo aleatorio por conglomerados, polietápico y estratificado de la base de datos de los CEP del Ministerio de Educación y Formación Profesional. Los criterios de estratificación fueron la Comunidad Autónoma, en 19 estratos territoriales (17 CC. AA., Ceuta y Melilla), y el tamaño en habitantes de los municipios donde se ubicaban los CEP, en cuatro estratos ( $\leq 10.000$ , excluyendo  $\leq 2.000$ ;  $10.001-100.000$ ;  $100.001-500.000$  y  $> 500.000$ ). Respecto a los colegios que rechazaron participar en el estudio no se obtuvo información, ya que no tenían la obligación de informar de las razones por las que desestimaban su participación, aunque se aseguró la sustitución de cada uno por otro centro perteneciente al mismo estrato y de igual titularidad (público o privado).

Se contactaron inicialmente 255 CEP, de los cuales 170 (66,7 %) aceptaron participar. La muestra final (276 CEP) fue superior a la prevista en seis CC. AA., que ampliaron su muestra para obtener resultados representativos de su territorio.

Una vez seleccionados aleatoriamente los CEP (primera etapa) y las aulas participantes (segunda etapa), y tras la aceptación de los responsables de los CEP, los progenitores o tutores recibieron una carta informativa con los detalles y el documento de consentimiento informado, para entregar firmado. Todos los escolares (tercera etapa) de las aulas seleccionadas que tenían el consentimiento informado, que estaban presentes el día de la visita al CEP y que accedieron a participar, fueron medidos individualmente.

Las mediciones las realizaron profesionales entrenados con equipos calibrados (báscula Tanita UM-076, tallímetro portátil Seca 206, cinta métrica de antropometría Seca 201) (12,13). El perímetro de la cintura se midió en el punto medio entre la cresta ilíaca y el borde inferior de la parrilla costal en inspiración (14). Las familias cumplimentaron un cuestionario, elaborado por la Oficina Regional para Europa de la OMS (12,13) y adaptado y traducido por la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición al castellano, euskera, catalán y gallego, sobre hábitos alimentarios (incluido el índice KIDMED (15) de adherencia a la dieta mediterránea), sueño, uso de pantallas y práctica de actividad física del escolar, así como los datos sociodemográficos de la familia (16). El trabajo de campo se desarrolló en el último trimestre de 2019.

## ANÁLISIS DE RESULTADOS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS

El índice de masa corporal (IMC) se calculó a partir del peso y la talla: IMC = peso (kg) / talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Las categorías de bajo peso, normopeso, sobrepeso y obesidad se definieron según los estándares de crecimiento de la OMS (17). Para mayor comparabilidad de los resultados, también se aplicaron los criterios IOTF (*International Obesity Task Force*) (18) y las curvas de crecimiento de la Fundación Orbeozzo 2011 (19). Para la obesidad central o abdominal se consideró el índice cintura/talla (ICT)  $\geq 0,5$  (20).

Dada la ampliación de la muestra que algunas CC. AA. realizaron con el objetivo de obtener muestras representativas propias,

y para mantener la representatividad de la población escolar en España en la explotación de los datos a nivel nacional, los datos se corrigieron mediante un factor de ponderación, ajustando la distribución de la muestra por sexo, edad y CC.AA. a la distribución poblacional existente.

Para la descripción de la muestra se calcularon las medias, los percentiles y la desviación estándar de las variables cuantitativas, y los recuentos y proporciones de las cualitativas. Se utilizó la prueba del chi cuadrado para verificar la asociación entre variables cualitativas y la de la "t" de Student para analizar las diferencias entre medias de dos muestras (o la U de Mann-Whitney si las distribuciones no eran normales); para más de dos muestras se emplearon el ANOVA o la prueba de Kruskal Wallis para distribuciones no normales. Para el cálculo de los intervalos de confianza del 95 % se aplicaron técnicas de *bootstrapping*. Se consideraron diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ . Para evaluar los factores asociados al sobrepeso y la obesidad se usaron modelos de regresión logística multinomial. Se utilizaron los paquetes estadísticos SPSS v.19 y Stata v.16.

## RESULTADOS

En el estudio ALADINO 2019 participaron 276 CEP (63,9 % de los invitados) con 24.558 escolares. El 73,7 % presentaron el consentimiento firmado y el cuestionario cumplimentado por las familias. Las mediciones antropométricas se realizaron en 17.512 escolares (96,7 % de los autorizados). Una vez excluidos los menores de 6 años (481) o mayores de 10 años (280), el tamaño muestral final fue de 16.665 escolares (48,9 % de

niñas) de 6 a 9 años (Tabla I), con similar distribución entre los 8 grupos de edad y sexo de acuerdo con el protocolo de COSI.

En la tabla I se presentan las medidas (medias y percentiles) de la muestra, tanto total como por sexos. El peso medio fue de 29,8 kg y el IMC medio de 17,6 kg/m<sup>2</sup>, siendo el peso, la altura y el IMC medios de los niños ligeramente superiores a los de las niñas. Según los estándares de la OMS, el 40,6 % (IC 95 %: 39,8-41,3) presentaron exceso de peso (sobrepeso u obesidad): el 23,3 % (IC 95 %: 22,6-24,1) sobrepeso y el 17,3 % (IC 95 %: 16,8-17,8) obesidad (Tabla II). Por sexos, la prevalencia de sobrepeso fue significativamente mayor entre las niñas (24,7 % vs. 21,9 %), mientras que las de la obesidad y la obesidad severa fueron superiores entre los niños (obesidad: 19,4 % vs. 15 %; obesidad severa: 6 % vs. 2,4 %).

La prevalencia del sobrepeso según los diferentes estándares varió entre el 23,3 % (OMS), el 22,0 % (IOTF) y el 19,1 % (Orbegozo 2011) (Tabla II). Según los estándares de la OMS y el IOTF, el sobrepeso fue superior en las niñas, mientras que según el de Orbegozo fue superior en los niños, siendo las diferencias significativas. La prevalencia de la obesidad osciló entre el 17,3 % (OMS), el 7,5 % (IOTF) y el 6,1 % (Orbegozo 2011), siendo significativamente mayor en los niños según la OMS y Orbegozo. El 22,6 % presentaron obesidad central o abdominal (ICT ≥ 0,5), sin diferencias entre los sexos.

El exceso de peso fue superior en los escolares de mayor edad (35,3 % a los 6 años; 44,8 % a los 9 años) (Fig. 1). El sobrepeso fue mayor a los 9 años (25,6 %) que en el resto de los grupos de edad. La obesidad fue mayor a los 8 y 9 años (19,4 % y 19,2 %, respectivamente) que a los 6 (13,4 %). Por sexos, la prevalencia del exceso de peso y de la obesidad fue superior en los varones de 7 o más años, observándose el exceso de peso máximo a

**Tabla I.** Parámetros antropométricos de la muestra total y por sexos (media, DE y percentiles)

		Media	DE	p5	p25	p50	p75	p95
Total (n = 16.665)	Peso (kg)	29,8	7,7	20,2	24,2	28,2	33,9	44,8
	Talla (cm)	129,2	9,0	115,0	122,7	129,1	135,5	144,5
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,6	3,0	14,1	15,5	16,9	19,2	23,6
	Cintura (cm)	60,1	8,0	50,0	54,5	58,5	64,2	76,0
	Índice cintura/talla	0,47	0,05	0,39	0,43	0,46	0,49	0,56
Niños (n = 8.513)	Peso (kg)*	30,0	7,7	20,5	24,4	28,4	34,1	45,0
	Talla (cm)*	129,7	8,9	115,6	123,2	129,6	136,0	144,8
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	17,6	3,0	14,2	15,5	16,8	19,0	23,6
	Cintura (cm)	60,5	8,0	50,4	55,0	59,0	64,4	76,5
	Índice cintura/talla	0,47	0,05	0,40	0,43	0,46	0,49	0,57
Niñas (n = 8.152)	Peso (kg)	29,6	7,7	19,9	24,0	28,0	33,7	44,6
	Talla (cm)	128,6	9,0	114,2	122,2	128,5	134,9	143,9
	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17,7	3,0	14,0	15,5	17,0	19,3	23,5
	Cintura (cm)	59,7	8,0	49,5	54,0	58,1	64,0	75,3
	Índice cintura/talla	0,46	0,05	0,39	0,43	0,46	0,49	0,56

DE: desviación estándar; p: percentil; IMC: índice de masa corporal; cm: centímetros; kg: kilogramos. \*Diferencias significativas por sexo entre las medias ( $p < 0,05$ ).

**Tabla II.** Situación ponderal según diferentes criterios (OMS, IOTF y F. Orbegozo). Total de la muestra y por sexos

		Niños			Niñas			Total		
		n	%	(IC 95 %)	n	%	(IC 95 %)	n	%	(IC 95 %)
OMS	Delgadez	95	1,1	(0,9-1,3)	60	0,8	(0,5-0,9)	155	0,9	(0,8-1,0)
	Normopeso	4.952	57,6	(56,5-58,6)	4.803	59,5	(58,4-60,6)	9.755	58,5	(57,7-59,2)
	Sobrepeso*	1.883	21,9	(21,0-22,9)	1.996	24,7	(23,8-25,7)	3.879	23,3	(22,6-24,1)
	Obesidad*	1.667	19,4	(18,6-20,2)	1.208	15,0	(14,2-15,8)	2.876	17,3	(16,8-17,8)
	Obesidad severa*	518	6,0	(5,5-6,5)	190	2,4	(2,0-2,8)	708	4,2	(3,9-4,5)
	Exceso ponderal*	3.551	41,3	(40,3-42,3)	3.204	39,7	(38,6-40,7)	6.755	40,6	(39,8-41,3)
IOTF	Delgadez	420	4,8	(4,3-5,3)	408	5,0	(4,5-5,5)	828	5,0	(4,7-5,4)
	Normopeso*	5.520	64,2	(63,2-65,1)	4.837	60,0	(58,9-61,0)	10.357	62,1	(61,3-62,8)
	Sobrepeso*	1.759	20,5	(19,7-21,4)	1.903	23,6	(22,7-24,5)	3.661	22,0	(21,4-22,6)
	Obesidad	599	7,0	(6,5-7,5)	645	8,0	(7,4-8,6)	1.245	7,5	(7,1-7,9)
	Obesidad severa	300	3,5	(3,1-3,9)	274	3,4	(3,0-3,8)	574	3,4	(3,2-3,7)
FO, 2011	Delgadez*	489	5,7	(5,2-6,2)	825	10,2	(9,5-10,9)	1.314	7,8	(7,4-8,2)
	Normopeso*	5.642	65,6	(64,6-66,6)	5.517	68,4	(67,3-69,4)	11.159	67,0	(66,3-67,7)
	Sobrepeso*	1.819	21,2	(20,4-22,1)	1.359	16,8	(16,0-17,7)	3.178	19,1	(18,5-19,7)
	Obesidad*	648	7,5	(7,0-8,0)	367	4,6	(4,1-5,1)	1.015	6,1	(5,7-6,4)
	Obesidad central	ICT ≥ 0,5	1.922	22,4	(21,5-23,3)	1.845	22,9	(21,9-23,9)	3.766	22,6

n: tamaño muestra posponderación; IC: intervalo de confianza; FO: Fundación Orbegozo; IOTF: International Obesity Task Force; OMS: Organización Mundial de la Salud; ICT: índice cintura-talla. \*Diferencias significativas entre sexos ( $p < 0,05$ ).

los 9 años, mientras que en las niñas, los valores máximos de exceso de peso y obesidad se dieron a los 8 años. El sobrepeso alcanzó su valor más alto a los 9 años en los niños, sin diferencias significativas según la edad en las niñas.

La evolución de la prevalencia del exceso de peso, el sobrepeso y la obesidad (OMS) desde el primer estudio ALADINO 2011 muestra una disminución significativa del exceso de peso y del sobrepeso en 2019 (exceso de peso: 40,6 %: -3,9 puntos porcentuales; sobrepeso: 23,3 %: -2,9 puntos porcentuales), mientras que el normopeso ha aumentado significativamente. Las diferencias entre 2015 y 2019 no son significativas, estabilizándose las situaciones ponderales en este período (Fig. 2).

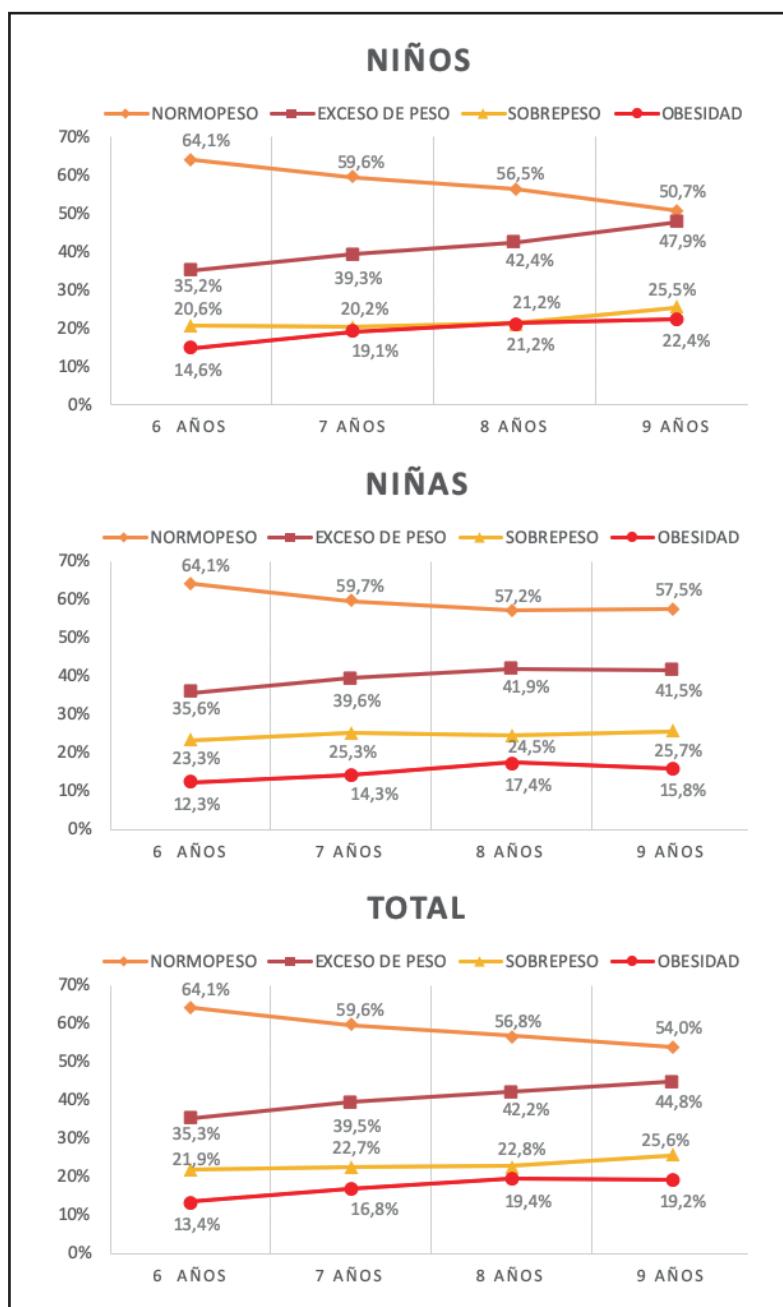
En cuanto a la distribución de otras variables según la situación ponderal (Tabla III), en los escolares con sobrepeso u obesidad se observó un mayor peso al nacer (3.249 g y 3.319 g, respectivamente) en comparación con los escolares con delgadez (2.974 g) o normopeso (3.172 g) en ambos sexos. Contrariamente, los escolares con obesidad habían recibido lactancia materna (77,7 %) con menor frecuencia que los escolares con sobrepeso (80,9 %) o normopeso (81,2%), siendo las diferencias significativas entre las niñas.

Con respecto al desayuno, el porcentaje de escolares con obesidad cuyos progenitores declararon que desayunaban a diario (65,2 %) fue inferior al de aquellos otros con normopeso (69,7 %). Preguntando al escolar si había desayunado el día del estudio, respondieron afirmativamente el 81,6 % de los que presentaban obesidad frente al 85 % de los que tenían peso normal (Tabla III).

La calidad de la dieta, evaluada a través del índice KidMed, tenía que mejorar en el 76,2 % de los casos, siendo óptima en el 14,1 % y muy baja en el 9,7 %, sin diferencias por sexos pero sí según la situación ponderal, con un 11,2 % dietas de muy baja calidad entre los escolares con obesidad, frente al 9,8 % o el 8,5 % entre los que tenían normopeso o sobrepeso, respectivamente (Tabla III).

El porcentaje de escolares que realizaban actividad física intensa ( $\geq 1$  h/día entre semana y en los fines de semana, haciendo sudar al escolar, según las recomendaciones de la OMS) (21) fue menor entre aquellos con obesidad (65,9 %) que entre los que tenían normopeso (71,7 %). Asimismo, el porcentaje de sedentarios ( $\geq 3$  h/día de lectura, hacer deberes o tiempo de pantalla, entre semana y en los fines de semana) fue significativamente superior entre los escolares con obesidad (29,3 %) que entre aquellos otros con peso normal (21,6 %). Además, los escolares con obesidad disponían con más frecuencia de pantallas (TV, consola, ordenador) en su habitación (Tabla III).

Al comparar la percepción de la situación ponderal por parte de los progenitores con la situación ponderal medida (OMS), la situación ponderal del 69,1 % de los escolares con exceso de peso (88,6 % con sobrepeso; 42,7 % con obesidad) era percibida como de "peso normal" por los progenitores. Solo un 4,8 % de los progenitores identificaron la obesidad correctamente. Por sexos, las percepciones de los progenitores fueron más acertadas en las niñas que en los niños (Tabla III).

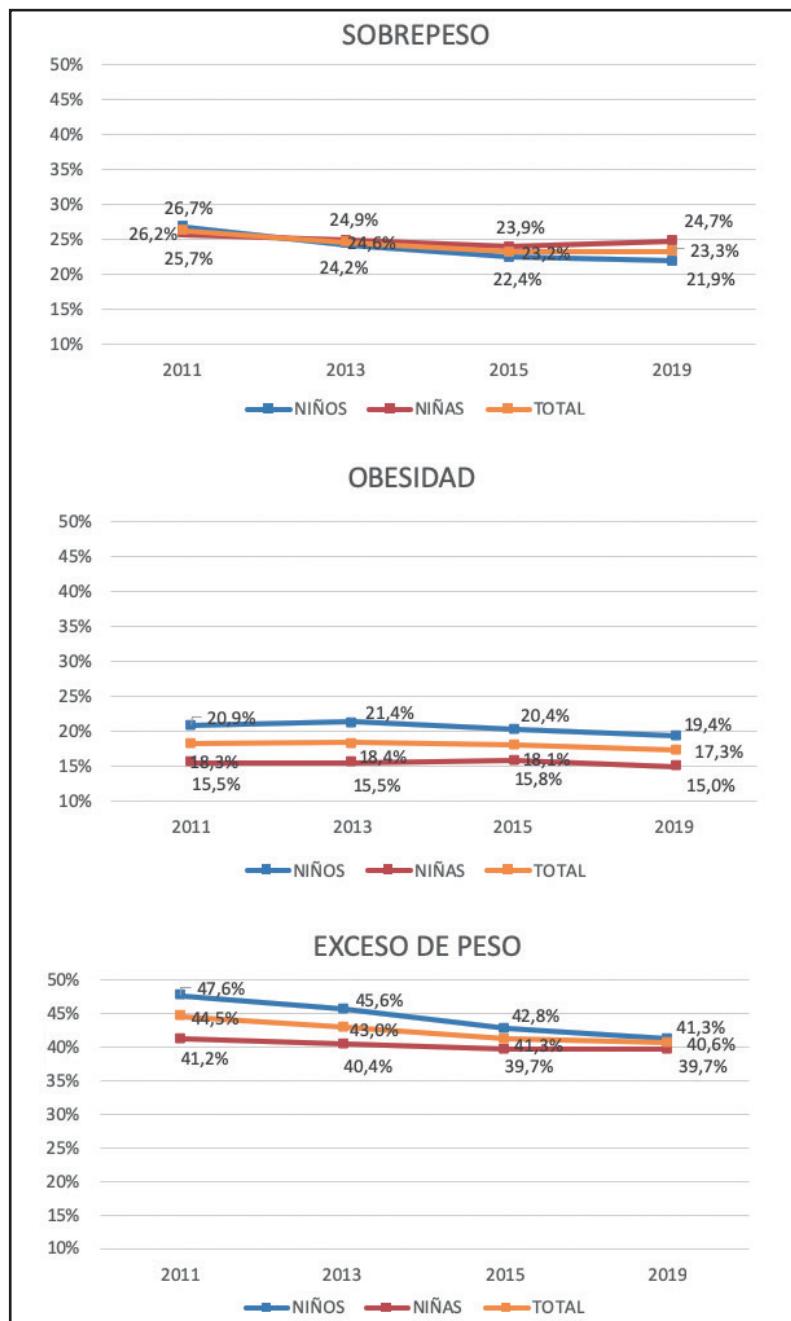
**Figura 1.**

Situación ponderal de los niños y niñas según los grupos de edad en el estudio ALADINO 2019.

Se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de la obesidad según el nivel socioeconómico del hogar, de forma que la prevalencia de la obesidad entre los escolares con niveles de ingresos familiares < 18.000 € (23,2 %) casi duplicaba la de los escolares de familias con ingresos > 30.000 € (11,9 %) ( $p < 0,05$ ). En el sobrepeso también se observó una mayor prevalencia en las familias con ingresos bajos y medios (24,1 % y 24,8 %, respectivamente) que en las familias con ingresos altos (21,8 %) ( $p < 0,05$ ). Un gradiente similar se observó con el nivel de estudios alcanzado por los progenitores, siendo la prevalen-

cia de la obesidad entre los escolares cuyos progenitores tenían estudios primarios (24,2 %) casi dos veces superior que entre aquellos otros cuyos progenitores tenían estudios universitarios (12,3 %) (Tabla III).

En el análisis conjunto de los factores determinantes del sobrepeso y la obesidad mediante una regresión logística multinomial (Tabla IV), de mayor a menor magnitud, para la obesidad resultaron factores protectores (menor riesgo) el sexo femenino, realizar actividad física intensa, un nivel medio y alto de ingresos familiares, el origen europeo del padre y, en menor medida, la situación

**Figura 2.**

Evolución de la prevalencia del exceso de peso, la obesidad y el sobrepeso en los estudios ALADINO 2011, 2013\*, 2015 y 2019. \*En el estudio ALADINO 2013 solo se incluyeron niños y niñas de 7 y 8 años.

ponderal de delgadez de la madre. Por el contrario, aumentaron el riesgo el sobrepeso y, sobre todo, la obesidad tanto de la madre como del padre, la edad (7, 8 y 9 años), los antecedentes familiares de diabetes y, en menor medida, un mayor peso al nacer.

Para el sobrepeso, también de mayor a menor magnitud, solo la delgadez de la madre resultó protectora, mientras que aumentaban la probabilidad de sufrir sobrepeso el sobrepeso y, sobre todo, la obesidad de la madre y el padre, la edad (9 años), los

antecedentes familiares de diabetes, un origen no europeo del padre y, en menor medida, un mayor peso al nacer.

## DISCUSIÓN

Este estudio estima la prevalencia del sobrepeso y la obesidad evaluados por medición directa en escolares de 6 a 9 años de

**Tabla III.** Características personales, hábitos alimentarios, actividad física y descanso, uso de pantallas y características familiares según la situación ponderal y el sexo

	Total				Niños				Niñas			
	BP	NP	SP	OB	BP	NP	SP	OB	BP	NP	SP	OB
Número de participantes (n)	155	9755	3879	2876	95	4952	1883	1667	60	4803	1996	1208
Situación ponderal OMS (%)	0,9	58,5	23,3	17,3	1,1	57,6	21,9	19,4	0,8	59,5	24,7	15,0
<b>Características personales</b>												
Peso al nacer, g (media)*	2975	3172	3249	3319	3027	3234	3304	3377	2894	3108	3197	3239
<b>Hábitos alimentarios</b>												
Lactancia materna (%)*	75,7	81,2	80,9	77,7	73,2	80,6	79,2	79,2	79,9	81,7	81,3	75,7
Ha desayunado (niños) (%)*	84,7	85,0	83,0	81,6	83,6	84,6	82,5	80,9	86,5	85,4	83,5	82,5
Desayuna a diario (padres) (%)*	70,2	69,7	67,2	65,2	66,2	72,4	68,6	67,2	76,6	66,9	65,9	62,4
<b>Calidad de la dieta*</b>												
Dieta de muy baja calidad (%)	11,7	9,8	8,5	11,2	13,1	10,1	8,9	11,6	9,4	9,4	8,2	10,6
Necesita mejorar la dieta (%)	76,2	76,0	76,9	75,9	71,9	75,9	78,0	75,4	83,1	76,0	76,0	76,7
Dieta mediterránea óptima (%)	12,1	14,2	14,5	12,9	15,0	13,9	13,1	13,0	7,5	14,6	15,8	12,7
<b>Actividad física</b>												
Actividad física intensa ( $\geq 1$ h/día) (%)*	71,1	71,7	70,5	65,9	78,6	76,6	76,0	70,9	59,7	66,7	65,3	59,1
Sedentarismo ( $\geq 3$ h/día) (%)*	25,0	21,6	26,0	29,3	26,9	20,7	25,6	26,9	22,0	22,5	26,4	32,5
<b>Disponibilidad de pantallas</b>												
Ordenador en la habitación (%)*	4,5	6,8	6,8	9,0	3,9	6,6	6,1	9,6	5,3	7,0	7,4	8,2
TV/DVD en la habitación (%)*	20,8	19,2	23,1	27,7	21,1	22,9	22,9	29,5	20,2	18,4	23,3	25,3
Videoconsola en la habitación (%)*	11,3	9,0	9,5	13,5	16,9	13,2	13,9	19,1	2,6	4,6	5,3	5,7
<b>Características familiares</b>												
<i>Percepción padres*</i>												
Peso demasiado bajo (%)	42,2	8,8	0,7	0,3	48,0	9,6	1,0	0,4	33,2	7,9	0,3	0,1
Peso normal (%)	56,7	90,7	88,6	42,7	51,1	90	92,7	46,5	65,3	91,4	84,7	37,4
Ligero sobrepeso (%)	1,1	0,5	10,5	52,3	0,9	0,3	6,0	49,1	1,5	0,7	14,7	56,6
Mucho sobrepeso (%)	0,0	0,1	0,2	4,8	0,0	0,1	0,2	4,0	0,0	0,0	0,3	5,9
<i>Ingresos familiares*</i>												
IF < 18.000 € (%)	0,8	52,0	24,1	23,2	1,0	51,4	22,0	25,6	0,5	52,6	26,3	20,6
IF = 18.000-30.000 € (%)	1,0	57,0	24,8	17,2	1,1	56,2	23,2	19,4	0,9	57,7	26,4	15,0
IF > 30.000 € (%)	1,1	65,1	21,8	11,9	1,3	63,9	21,3	13,5	1,0	66,5	22,4	10,2
<i>Nivel de estudios progenitores*</i>												
Primarios (%)	0,7	51,4	23,7	24,2	1,0	51,9	19,4	27,6	0,3	51,0	27,7	21,0
Secundarios (%)	0,9	53,9	23,9	21,2	1,1	52,9	22,4	23,6	0,7	55,1	25,5	18,7
Universitarios (%)	1,0	64,0	22,7	12,3	1,2	62,9	21,8	14,2	0,8	65,1	23,7	10,3

BP: bajo peso; NP: normopeso; SP: sobrepeso; OB: obesidad; g: gramos; h: horas; TV: televisión; IF: ingresos familiares. \*Diferencias significativas por situación ponderal en el total de la muestra ( $p < 0,05$ ).

España en 2019, así como los factores asociados tanto de los escolares como del entorno familiar. Aunque el exceso de peso sigue siendo frecuente (4/10 escolares), la prevalencia ha disminuido casi cuatro puntos porcentuales (8,8 % en términos relativos) desde 2011, fundamentalmente a expensas del descenso del sobrepeso en los niños, mientras que la obesidad permanece estable en ambos sexos. Este descenso también se ha observado en países de nuestro entorno (22,23) y en un metaanálisis que muestra una tendencia descendente de la prevalencia del exce-

so de peso en España y Portugal, a diferencia de otros países mediterráneos donde la tendencia es ascendente (6). Esta diferente evolución puede deberse a la implantación de estrategias de promoción de una nutrición saludable y de la actividad física, como es el caso de la estrategia NAOS en España (7), así como a una mayor concienciación de la población sobre la importancia de mantener un peso adecuado en todas las etapas de la vida, pero también a diferencia culturales y socioeconómicas entre los países (6).

**Tabla IV.** Resultados del modelo ajustado de regresión logística multinomial (RRR e IC 95 %) para el sobrepeso y la obesidad en la muestra del estudio ALADINO 2019

	RRR Sobrepeso	p	RRR Obesidad	p
<i>Sexo</i>				
Niño	1		1	
Niña	1,12 (1,00-1,27)	0,057	<b>0,75 (0,65-0,86)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Edad</i>				
6 años	1		1	
7 años	1,08 (0,92-1,28)	0,340	<b>1,46 (1,19-1,79)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
8 años	1,14 (0,97-1,35)	0,120	<b>1,70 (1,39-2,08)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
9 años	<b>1,45 (1,22-1,73)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,99 (1,61-2,46)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Actividad física intensa (<math>\geq 1</math> h/día)</i>				
No	1		1	
Sí	0,93 (0,82-1,06)	0,283	<b>0,73 (0,62-0,85)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Sedentarismo (<math>\geq 3</math> h/día)</i>				
No	1		1	
Sí	<b>1,18 (1,03-1,36)</b>	<b>0,020</b>	1,16 (0,99-1,36)	0,073
<i>Peso al nacimiento</i>				
Peso (100 g)	<b>1,02 (1,01-1,03)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,03 (1,02-1,04)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>IMC madre</i>				
Normopeso	1		1	
Delgadez	<b>0,68 (0,47-0,99)</b>	<b>0,045</b>	<b>0,13 (0,05-0,33)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Sobrepeso	<b>1,44 (1,25-1,66)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,97 (1,68-2,32)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Obesidad	<b>1,66 (1,34-2,07)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>2,91 (2,34-3,61)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>IMC padre</i>				
Normopeso	1		1	
Delgadez	1,78 (0,67-4,76)	0,251	0,47 (0,05-4,18)	0,501
Sobrepeso	<b>1,34 (1,17-1,53)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>1,83 (1,55-2,15)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Obesidad	<b>1,81 (1,50-2,19)</b>	<b>&lt; 0,001</b>	<b>3,11 (2,52-3,84)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Nivel de estudios</i>				
Primarios	1		1	
Secundarios	1,17 (0,86-1,59)	0,316	1,25 (0,91-1,71)	0,169
Universitarios	1,12 (0,81-1,54)	0,499	0,89 (0,63-1,25)	0,501
<i>Nivel de ingresos</i>				
< 18.000 €	1		1	
18.000-30.000 €	1,01 (0,86-1,20)	0,871	<b>0,76 (0,63-0,91)</b>	<b>0,004</b>
> 30.000 €	0,89 (0,74-1,06)	0,192	<b>0,58 (0,47-0,71)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Diabetes en familiar</i>				
No	1		1	
Sí	<b>1,26 (1,07-1,47)</b>	<b>0,004</b>	<b>1,38 (1,15-1,65)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
<i>Origen padre</i>				
España	1		1	
UE	0,98 (0,78-1,24)	0,884	<b>0,64 (0,48-0,86)</b>	<b>0,003</b>
No UE	<b>1,24 (1,00-1,53)</b>	<b>0,048</b>	1,08 (0,85-1,37)	0,534

RRR: ratio de riesgo relativo; p: valor de p; IMC: índice de masa corporal; UE: Unión Europea. Nivel de significación estadística, p < 0,05 (los resultados estadísticamente significativos aparecen resaltados en negrita).

Destacan las diferencias por sexos, siendo más frecuente el sobrepeso en las niñas y tanto la obesidad como la obesidad severa en los niños. Estos resultados, similares a los del estudio ALADINO 2015 (5) y a los de otro estudio reciente en España (24), muestran un cambio de patrón del sobrepeso respecto al ALADINO 2011 (11), donde el sobrepeso era ligeramente superior en los niños, acorde con la evolución observada de disminución del exceso de peso únicamente en los niños a expensas del sobrepeso, similar a lo ocurrido en Italia (22) aunque en Portugal el descenso ha sido significativo solo en las niñas (23). En una cohorte de Cataluña se ha observado un descenso significativo del sobrepeso y la obesidad en ambos性os entre los escolares de 6 a 11 años durante el periodo 2006-2016 (24). Las diferencias por sexos pueden deberse a factores como la actividad física, como se ha visto en este estudio y en otro estudio europeo que incluye datos de España, que mostró un menor grado de actividad física y mayor sedentarismo entre las niñas en todas las edades (25).

Otro aspecto destacado es la variabilidad de las prevalencias según el criterio utilizado, que se debe a los diferentes puntos de corte establecidos para identificar los grupos con riesgo de morbi-mortalidad asociada al exceso de peso, así como a las diferentes poblaciones de referencia utilizadas para elaborar las curvas de crecimiento (26). La prevalencia del sobrepeso y, especialmente, de la obesidad según los estándares de la OMS es superior a la que muestran los criterios del IOTF y de Orbezo, lo que también se ha constatado en otros estudios (27,28). Estas discrepancias deben considerarse al hacer comparaciones, siendo adecuado presentar los resultados bajo diferentes criterios.

Igualmente se deben realizar con precaución las comparaciones entre estudios con datos objetivamente medidos, como el ALADINO, frente a otros con datos referidos por los progenitores, quienes tienden a infraestimar la situación ponderal (29), existiendo una percepción errónea de la situación ponderal por parte de los progenitores en siete de cada diez escolares con exceso de peso, tendencia más acusada en los niños como se ha reflejado en una revisión sistemática (30). Esta circunstancia supone además una barrera para combatir el problema.

La prevalencia de la obesidad abdominal identificada mediante el ICT, sin diferencias por sexos ni respecto a 2015 (5), es mayor que la obesidad generalizada (OMS), similar a la de otros países de nuestro entorno (31,32), infraestimándose el porcentaje de escolares con obesidad mediante otros criterios, especialmente en las niñas. El ICT es, además, un marcador de riesgo metabólico (33) y cardiovascular (34), por lo que se recomienda incorporarlo a las mediciones antropométricas de rutina (14,31,33).

Según el estudio ALADINO 2019, en los escolares con exceso de peso son más frecuentes algunos hábitos, como no desayunar, seguir una dieta de menor calidad nutricional, practicar menos actividad física y pasar más tiempo delante de pantallas. Estos hallazgos muestran que el exceso de peso está asociado a una combinación particular de patrones de comportamiento relacionados con el equilibrio energético (35). Por ello, las estrategias de prevención, como la estrategia NAOS en España (7) o el Plan de Acción de la Unión Europea contra la Obesidad Infantil

2014-2020 (8), se basan en el efecto sinérgico de intervenciones en diferentes ámbitos, como el de la alimentación, la actividad física o la publicidad.

Otro hallazgo relevante es el gradiente socioeconómico inverso que se observa en la prevalencia del sobrepeso y, especialmente, de la obesidad. Esta relación, evidenciada ya en estudios ALADINO previos (5,11) y en otros estudios nacionales e internacionales (36,37), puede estar mediada por diferentes mecanismos en los que es necesario ahondar, y requiere medidas específicas para disminuir estas desigualdades en salud (38).

Nuestro estudio también muestra el efecto de la transmisión intergeneracional del exceso de peso, teniendo mayor riesgo de sobrepeso u obesidad los hijos/as de progenitores con alguno de estos problemas, como se ha visto en un metaanálisis (39), el de los antecedentes de diabetes en la familia (40) y el del origen migrante de los progenitores, sobre todo en el caso de los no europeos (24,41).

La importancia de mejorar los hábitos alimentarios y de incrementar la actividad física que, a la luz de los resultados del estudio ALADINO 2019 tienen un amplio margen de mejora, es aun más relevante en la situación actual de pandemia por la COVID-19. Algunas investigaciones han mostrado un descenso de la actividad física y un aumento del tiempo de pantallas entre los escolares españoles durante el periodo de confinamiento, que se ha producido con posterioridad al trabajo de campo de nuestro estudio, especialmente en los entornos más vulnerables (42).

Entre las fortalezas del estudio destaca su consolidación como estudio de referencia en España para la vigilancia de la obesidad infantil, por su amplia muestra representativa de la población escolar española de 6 a 9 años, la mayor de las cuatro ediciones, que además abarca los cuatro tramos de edad (6-9 años). También es reseñable la participación de escolares, familias y CEP, así como la medición antropométrica objetiva y el diseño similar al de otros países europeos y los estudios ALADINO previos, permitiendo la comparación y el análisis evolutivo. Una de las limitaciones del estudio es su diseño transversal, que impide establecer asociaciones de tipo causal; otra limitación, derivada de la obtención de variables mediante cuestionarios autoadministrados, es la posibilidad de que se hayan producido sesgos de memoria o de deseabilidad social, entre otros, como, por ejemplo, en el caso de las variables de actividad física declaradas mediante cuestionarios en comparación con las mediciones objetivas como la acelerometría.

La elevada prevalencia observada del exceso de peso, junto con la disminución experimentada entre 2011 y 2019, señalan la necesidad de seguir desarrollando y de reforzar las intervenciones combinadas, basadas en la evidencia científica y desde una etapa precoz (43), orientadas a modificar el entorno alimentario con una oferta de mejor calidad nutricional, más próxima a la dieta mediterránea, basada en el consumo de alimentos nutritivos, seguros y sostenibles, además de a promover también un entorno sociocultural y ambiental que promueva la actividad física, disminuyendo el sedentarismo y el uso de pantallas, especialmente en los colectivos más desfavorecidos.

## CONCLUSIONES

El exceso de peso afecta a cuatro de cada diez escolares de 6 a 9 años en España; ha disminuido un 8,8 % de 2011 a 2019, sin cambios con respecto a 2015, a expensas sobre todo del sobrepeso de los niños, mientras que la obesidad se mantiene estable. Estos resultados indican una evolución favorable, si bien el problema sigue siendo frecuente. Para combatir este problema de salud pública y las desigualdades en salud asociadas al mismo, es necesario que desde las instituciones se siga promoviendo la vigilancia epidemiológica de la situación ponderal y se continúen desarrollando intervenciones desde edades tempranas, preferentemente de tipo combinado, que fomenten hábitos de alimentación saludable, aumento de la actividad física y reducción del sedentarismo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar S, Kelly AS. Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2017;92(2):251-65. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.017
2. Simmonds M, Llewellyn A, Owen CG, Woolacott N. Predicting adult obesity from childhood obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* 2016;17(2):95-107. DOI: 10.1111/obr.12334
3. Nittari G, Scuri S, Petrelli F, Pirillo I, di Luca NM, Grappasonni I. Fighting obesity in children from European World Health Organization member states. Epidemiological data, medical-social aspects, and prevention programs. *Clin Ter* 2019;170(3):e223-30.
4. Spinelli A, Buoncristiano M, Kovacs VA, Yngve A, Spiroski I, Obreja G, et al. Prevalence of Severe Obesity among Primary School Children in 21 European Countries. *Obes Facts* 2019;12(2):244-58. DOI: 10.1159/000500436
5. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Dal Re Saavedra MÁ, Robledo de Dios T, Villar-Villalba C, et al. Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2015. *An Pediatr* [Internet] [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: <http://www.analesdepediatria.org/es-situacion-ponderal-poblacion-escolar-6-articulo-S169540332030240X>. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.05.026
6. Garrido-Miguel M, Caverio-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Rodríguez-Artalejo F, Moreno LA, Ruiz JR, et al. Prevalence and Trends of Overweight and Obesity in European Children From 1999 to 2016: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* 2019;e192430. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2019.2430
7. Neira M, de Onis M. The Spanish strategy for nutrition, physical activity and the prevention of obesity. *Br J Nutr* 2006;96(Suppl)1:S8-11. DOI: 10.1079/BJN20061690
8. EU Action Plan on Childhood Obesity 2014-2020 [Internet]. [Citado 26 de mayo de 2020]. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition\\_physical\\_activity/docs/childhoodobesity\\_actionplan\\_2014\\_2020\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/nutrition_physical_activity/docs/childhoodobesity_actionplan_2014_2020_en.pdf)
9. Gámez MJ. Objetivos y metas de desarrollo sostenible [Internet]. Desarrollo Sostenible [citado 8 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
10. European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020 (2014) [Internet]. World Health Organization; 2018 [citado 8 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/european-food-and-nutrition-action-plan-20152020-2014>
11. Pérez-Farinós N, López-Sobaler AM, Dal Re MÁ, Villar C, Labrado E, Robledo T, et al. The ALADINO study: a national study of prevalence of overweight and obesity in Spanish children in 2011. *BioMed Res Int* 2013;2013:163687. DOI: 10.1155/2013/163687
12. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) - Data collection procedures [Internet]; 2016 [citado 25 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/publications/2017/childhood-obesity-surveillance-initiative-cosi-data-collection-procedures-2016>
13. Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Protocol 23.
14. Vaquero-Álvarez M, Romero-Saldaña M, Valle-Alonso J, Llorente-Cantarero FJ, Blanca-Sánchez IM, Fonseca del Pozo FJ. Estudio de la obesidad en una población infantil rural y su relación con variables antropométricas. *Aten Primaria* 2019;51(6):341-9. DOI: 10.1016/j.aprim.2018.03.007
15. Serra-Majem L, Ribas L, Ngo J, Ortega RM, García A, Pérez-Rodrigo C, et al. Food, youth and the Mediterranean diet in Spain. Development of KIDMED, Mediterranean Diet Quality Index in children and adolescents. *Public Health Nutr* 2004;7(7):931-5. DOI: 10.1079/PHN2004556
16. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Cuestionarios estudio ALADINO 2019 [Internet] [citado 25 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subdetalle/Cuestionario\\_\\_Aladino\\_2019.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/subdetalle/Cuestionario__Aladino_2019.htm)
17. WHO | Growth reference data for 5-19 years [Internet]. WHO. [citado 27 de enero de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/growthref/en/>
18. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* 2012;7(4):284-94. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x
19. C. Fernández, H. Lorenzo, K. Vrotsou, U. Aresti, I. Rica, E. Sánchez. Estudio de Crecimiento de Bilbao Curvas y tablas de crecimiento (estudio transversal). Fundación Faustino Orbegozo Eizaguirre; 2011. p. 1-38 [Internet] [citado 25 de enero de 2021]. Disponible en: [https://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios\\_2011.pdf](https://www.fundacionorbegozo.com/wp-content/uploads/pdf/estudios_2011.pdf)
20. Schwandt P. Defining central adiposity in terms of clinical practice in children and adolescents. *Int J Prev Med* 2011;2(1):1-2.
21. Actividad física [Internet] [citado 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
22. Lauria L, Spinelli A, Buoncristiano M, Nardone P. Decline of childhood overweight and obesity in Italy from 2008 to 2016: results from 5 rounds of the population-based surveillance system. *BMC Public Health* 2019;19(1):618. DOI: 10.1186/s12889-019-6946-3
23. Rodrigues D, Muc M, Machado-Rodrigues AM, Padez C. Less obesity but higher inequalities in Portuguese children: Trends of childhood obesity between 2002-2016. *Acta Paediatr* 2021;110(5):1526-33. DOI: 10.1111/apa.15708
24. Bont J de, Díaz Y, Casas M, García-Gil M, Vrijheid M, Duarte-Salles T. Time Trends and Sociodemographic Factors Associated With Overweight and Obesity in Children and Adolescents in Spain. *JAMA Netw Open* 2020;3(3):e201171. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.1171
25. Steene-Johannessen J, Hansen BH, Dalene KE, Kolle E, Northstone K, Möller NC, et al. Variations in accelerometry measured physical activity and sedentary time across Europe - harmonized analyses of 47,497 children and adolescents. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2020;17(1):38. DOI: 10.1186/s12966-020-00930-x
26. de Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: which cut-offs should we use? *Int J Pediatr Obes IJPO Off J Int Assoc Study Obes* 2010;5(6):458-60. DOI: 10.3109/17477161003615583
27. Kéké LM, Samouda H, Jacobs J, di Pompeo C, Lemdani M, Hubert H, et al. Body mass index and childhood obesity classification systems: A comparison of the French, International Obesity Task Force (IOTF) and World Health Organization (WHO) references. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique* 2015;63(3):173-82. DOI: 10.1016/j.respe.2014.11.003
28. Pérez W, Melgar P, Garcés A, de Marquez AD, Merino G, Siu C. Overweight and obesity of school-age children in El Salvador according to two international systems: a population-based multilevel and spatial analysis. *BMC Public Health* 2020;20(1):687. DOI: 10.1186/s12889-020-08747-w
29. Nemeczek D, Sebelevsky C, Woditschka A, Voitl P. Overweight in children and its perception by parents: cross-sectional observation in a general pediatric outpatient clinic. *BMC Pediatr* 2017;17(1):212. DOI: 10.1186/s12887-017-0964-z
30. Blanchet R, Kenges C-C, Bodnaruk AM, Gunter A, Giroux I. Factors Influencing Parents' and Children's Misperception of Children's Weight Status: a Systematic Review of Current Research. *Curr Obes Rep* 2019;8(4):373-412. DOI: 10.1007/s13679-019-00361-1
31. Rodrigues D, Padez C, Machado-Rodrigues AM. Prevalence of Abdominal Obesity and Excess Weight among Portuguese Children and Why Abdominal Obesity Should Be Included in Clinical Practice. *Acta Médica Port* 2018;31(3):159-64. DOI: 10.20344/amp.9000
32. Hassapidou M, Tzotzas T, Makri E, Pagkalos I, Kaklamanos I, Kapantais E, et al. Prevalence and geographic variation of abdominal obesity in 7- and 9-year-old children in Greece; World Health Organization Childhood Obesity Surveillance Initiative 2010. *BMC Public Health* 2017;17(1):126. DOI: 10.1186/s12889-017-4061-x

33. Ochoa Sangrador C, Ochoa-Brezmes J. Waist-to-height ratio as a risk marker for metabolic syndrome in childhood. A meta-analysis. *Pediatr Obes* 2018;13(7):421-32. DOI: 10.1111/ijpo.12285
34. Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0·5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev* 2010;23(2):247-69. DOI: 10.1017/S0954422410000144
35. Bel-Serrat S, Ojeda-Rodríguez A, Heinen MM, Buoncristiano M, Abdurakhmanova S, Duleva V, et al. Clustering of Multiple Energy Balance-Related Behaviors in School Children and its Association with Overweight and Obesity—WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI 2015–2017). *Nutrients* [Internet] 2019 [citado 2 de febrero de 2021];11(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6471416/>. DOI: 10.3390/nu11030511
36. Alto Comisionado para la lucha contra la Pobreza Infantil (ACPI). Obesidad Infantil y desigualdad de renta. Documento Breve (DB) - 013; 2019. Disponible en: <https://www.comisionadopobezainfantil.gob.es/sites/default/files/DB%2013.pdf>
37. Lissner L, Wijnhoven TMA, Mehlig K, Sjöberg A, Kunesova M, Yngve A, et al. Socioeconomic inequalities in childhood overweight: heterogeneity across five countries in the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI–2008). *Int J Obes* 2016;40(5):796-802. DOI: 10.1038/ijo.2016.12
38. Mahmood H, Lowe S. Population segmentation: an approach to reducing childhood obesity inequalities. *Perspect Public Health* 2017;137(3):190-5. DOI: 10.1177/1757913916687000
39. Kanciruk M, Andrews JW, Donnon T. Family History of Obesity and Risk of Childhood Overweight and Obesity: A Meta-Analysis. *Int J Psychol Behav Sci* 2014;8(5):261-73.
40. Petricevic N, Puharic Z, Posavec M, Pavic Simetin I, Pejnovic Franelic I. Family history and parental recognition of overweight in Croatian children. *Eur J Pediatr* 2012;171(8):1209-14. DOI: 10.1007/s00431-012-1707-7
41. Sánchez-Martínez F, Torres Capcha P, Serral Cano G, Valmayor Safont S, Castell Abat C, Ariza Cardenal C, et al. Factors Associated with Overweight and Obesity in Schoolchildren from 8 to 9 Years Old. Barcelona, Spain. *Rev Esp Salud Pública* 2016;90:e1-11.
42. Medrano M, Cadenas-Sánchez C, Osés M, Arenaza L, Amasene M, Labayen I. Changes in lifestyle behaviours during the COVID-19 confinement in Spanish children: A longitudinal analysis from the MUGI project. *Pediatr Obes* 2020;e12731. DOI: 10.1111/ijpo.12731
43. Taghizadeh S, Farhangi MA. The effectiveness of pediatric obesity prevention policies: a comprehensive systematic review and dose-response meta-analysis of controlled clinical trials. *J Transl Med* 2020;18(1):480. DOI: 10.1186/s12967-020-02640-1



## Trabajo Original

Pediatría

### The social and psychological health of children is associated with Mediterranean diet adherence items, cardiorespiratory fitness, and lifestyle

*La salud social y psicológica de los niños está asociada a los ítems de la adherencia a la dieta mediterránea, la capacidad cardiorrespiratoria y el estilo de vida*

Pedro Delgado-Floody<sup>1</sup>, Felipe Caamaño-Navarrete<sup>2</sup>, Rocío Bustos-Barahona<sup>3</sup>, Javier González-Rivera<sup>4</sup>, and Daniel Jerez-Mayorga<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Physical Education, Sport and Recreation. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. <sup>2</sup>Facultad de Educación. Universidad Católica de Temuco. Temuco, Chile. <sup>3</sup>Facultad de Salud. Escuela de Kinesiología. Universidad Santo Tomás. Valdivia, Chile. <sup>4</sup>Department of Sports Medicine. Goethe Universität. Frankfurt am Main, Germany. <sup>5</sup>Facultad de Ciencias de la Rehabilitación. Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile

### Abstract

**Background:** Mediterranean diet (MD) adherence, physical activity (PA) patterns, and physical fitness are associated with physical, social, and psychological health in children.

**Objective:** the purpose of this study was to determine the association of items of MD adherence, fitness components, and lifestyle with psychological and social health in Chilean schoolchildren.

**Material and methods:** this cross-sectional study included 615 schoolchildren, both girls (n = 271, 11.7 ± 1.00 years old) and boys (n = 344, 11.8 ± 1.1 years old). Anthropometric parameters, fitness components, lifestyle, health-related quality of life (HRQoL), and self-esteem were measured.

**Results:** HRQoL showed an association with cardiorespiratory fitness ( $\beta$ : 0.12, p < 0.001) and PA ( $\beta$ : 0.32, p = 0.023). Self-esteem was inversely associated with screen time ( $\beta$ : -1.35, p < 0.001). Moreover, social health presented a positive association with PA after school ( $\beta$ : 0.06, p = 0.037). In relation to MD adherence items, HRQoL was linked to the items "Takes a fruit or fruit juice every day" ( $\beta$ : 1.93, p = 0.004) and "Consumes fresh or cooked vegetables > 1 time/day" ( $\beta$ : 1.12, p = 0.018). Self-esteem was associated to "Consumes a dairy product > 1 time/day" ( $\beta$ : 3.30, p = 0.030). Social health was inversely related to "Eats at a fast food restaurant ≥ 1 time/week" ( $\beta$ : -0.26, p = 0.003) and positively to "Consumes pasta or rice almost every day" ( $\beta$ : 0.35, p = 0.049).

**Conclusion:** MD adherence items, fitness, and lifestyle were linked to psychological and social health, therefore it is necessary to develop preventive strategies for schoolchildren to change in a positive way these modifiable lifestyle behaviors.

### Keywords:

Health-related quality of life. Schoolchildren. Nutritional level.

### Resumen

**Antecedentes:** la adherencia a la dieta mediterránea (DM), los patrones de actividad física (AF) y la condición física están asociados a la salud física, social y psicológica de los niños.

**Objetivo:** el propósito de este estudio fue determinar la asociación entre ítems de adherencia a la DM, componentes de la condición física y el estilo de vida con la salud psicológica y social de los escolares chilenos.

**Material y métodos:** este estudio transversal incluyó a 615 escolares, niñas (n = 271, 11,7 ± 1,00 años) y niños (n = 344, 11,8 ± 1,1 años). Se midieron parámetros antropométricos, componentes de la condición física, estilo de vida, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y autoestima.

**Resultados:** la CVRS mostró asociación con la capacidad cardiorrespiratoria ( $\beta$ : 0,12, p < 0,001) y la PA ( $\beta$ : 0,32, p = 0,023). La autoestima, por su parte, se relacionó de manera inversa con el tiempo frente a la pantalla ( $\beta$ : -1,35, p < 0,001). Además, la salud social presentó una asociación positiva con la AF después de la escuela ( $\beta$ : 0,06, p = 0,037). En relación a los ítems de adherencia a la DM, la CVRS se vinculó a los ítems "Toma una fruta o jugo de fruta todos los días" ( $\beta$ : 1,93, p = 0,004) y "Consumir verduras frescas o cocidas > 1 vez/día" ( $\beta$ : 1,12, p = 0,018). La autoestima se asoció a "Consumir un producto lácteo > 1 vez/día" ( $\beta$ : 3,30, p = 0,030). La salud social se vinculó inversamente con "Come en un restaurante de comida rápida ≥ 1 vez/semana" ( $\beta$ : -0,26, p = 0,003) y positivamente con "Consumir pasta o arroz casi todos los días" ( $\beta$ : 0,35, p = 0,049).

**Conclusión:** los ítems de adherencia a la DM, la condición física y el estilo de vida se relacionaron con la salud psicológica y social de los escolares, por lo que es necesario desarrollar estrategias preventivas para modificar de manera positiva estas conductas de estilo de vida modificables.

Received: 30/03/2021 • Accepted: 22/06/2021

*Conflicts of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.*

Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Bustos-Barahona R, González-Rivera J, Jerez-Mayorga D. The social and psychological health of children is associated with Mediterranean diet adherence items, cardiorespiratory fitness, and lifestyle. Nutr Hosp 2021;38(5):954-960

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03629>

©Copyright 2021 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

### Correspondence:

Pedro Delgado-Floody. Department of Physical Education, Sport and Recreation. Universidad de La Frontera. Uruguay No. 1980. Temuco, Chile  
e-mail: pedro.delgado@ufrontera.cl

## INTRODUCTION

In children negative changes in lifestyle such as increased consumption of processed foods with low nutritional value and high calories, and decreased physical activity (PA) patterns have affected their mental and physical health as indicated by health-related quality of life (HRQoL) (1,2) and different psychological factors such as self-esteem (3,4). Unfortunately, self-esteem is associated with children's social, emotional, behavioral, and mental health, playing a vital role during childhood (5); low self-esteem has been strongly associated with different mental health diseases that affect childhood development (6). In contrast, high self-esteem has been associated with better cognitive development (7). Likewise, well-being is also an important factor, defined as a construct that encompasses all aspects of healthy and successful living, including psychological, physical, and other domains (8). Subjective well-being has been associated with immediate and long-term positive life outcomes including school, community factors, and social relationships with family and peers, which have a strong influence on the subjective well-being of children (9). In this way, the importance of emotional development has become a priority of education (10), as research has shown that social-emotional competence can be taught in schools and can make a positive difference in young people's lives (11).

On the other hand, healthy food habits generally have a strong participative role in the overall state of well-being including HRQoL (12). Evidence has shown that adherence to the Mediterranean diet (MD) is associated with positive effects on specific components of well-being and mental health (13). Likewise, children's food habits have an influence on health in later life, present associations with different factors of mental health (14), and can be protective factors for subjective well-being in children (15). Moreover, decreased PA and fitness, and increased sedentary behaviors such as screen time (ST) have been associated with a cluster of behavioral risk factors and negative mental health in children (3), this being considered a new variable in child and youth health (16). Additionally, PA and fitness have been indicated as an important factor to prevent physical and mental health (17) due to its modifiable nature. So, identifying modifiable lifestyle behaviors such as MD adherence and PA patterns linked to feelings and well-being is necessary to develop preventive strategies for schoolchildren. Therefore, the purpose of this study was to determine the association between healthy and unhealthy behaviors (i.e., MD, PA, ST, and fitness) with well-being in Chilean schoolchildren.

## MATERIALS AND METHODS

This cross-sectional study included 615 schoolchildren, both girls ( $n = 271$ ,  $11.7 \pm 1.00$  years old) and boys ( $n = 344$ ,  $11.8 \pm 1.1$  years old) from different primary public schools in Chile, selected by convenience. Parents and guardians were informed about the study and provided their signed written consent for participation. Additionally, all children gave their written

assent on the day of assessment. The investigation complied with the 2013 Helsinki Declaration and was approved by the Local Ethics Committee (ACT 086 2017).

Inclusion criteria were: i) informed consent of parents and assent of participant; ii) belonging to educational centers; and iii) between 10 and 13 years of age. Exclusion criteria included having a musculoskeletal disorder or any other known medical condition that might impair a participant's health and physical activity levels. Moreover, schoolchildren with physical, sensorial, or intellectual disabilities were excluded.

## ANTHROPOMETRIC ASSESSMENT

Body mass index (BMI), calculated as body mass divided by the square of height in meters ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), was used to estimate the degree of obesity. Body mass (kg) was measured using a TANITA scale, model Scale Plus UM – 028 (Tokyo, Japan); the children were weighed in their underclothes without shoes, and height (m) was estimated with a Seca® stadiometer, model 214 (Hamburg, Germany) that was graduated in mm. BMI is shown according to the growth table of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Overweight and Obesity, verifying the corresponding age and sex-related percentile. Child obesity is defined as a BMI equal to or greater than the 95<sup>th</sup> percentile, and overweight as a BMI equal to or greater than the 85<sup>th</sup> percentile among children of the same age and sex (18). Waist circumference (WC) was measured using a Seca® tape measure model 201 (Hamburg, Germany) at the height of the umbilical scar (19). The waist-to-height ratio (WtHR) was obtained by dividing WC by height, and was used as a tool for estimating the accumulation of fat in the central zone of the body following international standards.

## MEDITERRANEAN DIET ADHERENCE

MD adherence was assessed by the Krece Plus test (20), which is a tool to assess eating patterns and their relationship with nutritional status based on MD. The questionnaire has 15 items, and the format assesses a set of items about the food consumed in the diet. Each item has a score of +1 or -1, depending on whether it approximates the ideal of MD. The total points are added, and according to the score, the nutritional status is classified as follows: i) low nutritional level: less than or equal to 5; ii) moderate nutritional level: from 6 to 8; and iii) high nutritional level: greater than or equal to 9.

## SCREEN TIME AND PHYSICAL ACTIVITY AFTER SCHOOL

Lifestyle was evaluated with the Krece Plus test (20). The Krece Plus is a quick questionnaire that classifies lifestyle based on the daily average of hours spent watching television or playing video games as screen time, and the hours of PA after school per week.

The classification is made according to the number of hours used for each item. The total points are added, and the person is classified as with a good lifestyle (men:  $\geq 9$ , women  $\geq 8$ ), regular lifestyle (men: 6–8; women: 5–7) or bad lifestyle (men:  $\leq 5$  and women:  $\leq 4$ ) according to the lifestyle score.

## PHYSICAL ACTIVITY

PA levels were measured using the Physical Activity Questionnaire for Children (PAQ-C) (21). In brief, the self-administered, 7-day recall questionnaire was comprised of nine items and collected information on participation in different types of activities and sports (activity checklist), and efforts and activities during lunch, after school, in the evening and over the weekend during the past 7 days. Each item was scored between 1 (low PA) and 5 (very high PA). To calculate the final score, the mean score of the nine questions was estimated, where “1” indicates low PA and “5” indicates very high PA. The 10-item PAQ-C asks participants whether they were sick last week or whether anything prevented them from doing normal PA.

## PHYSICAL FITNESS

To evaluate the health-related physical fitness of children we used the ALPHA-fitness test battery (22). Lower-body explosive strength was assessed by a standing long jump test (SLJ), in which the child stood behind a marked line and jumped with both feet together as far as possible. Each child jumped twice, with the best result recorded. Higher scores indicate better performances. Cardiorespiratory fitness (CRF) was measured by the progressive 20 meter shuttle run test (20mSRT) (23). The participants were required to run between two lines 20 metres apart while keeping pace with audio signals emitted from a pre-recorded CD. The results were unified according to the Leger test protocol, and maximal oxygen consumption ( $VO_{2\text{MAX}}$ ) was calculated using Leger's equation. Handgrip strength, measured with a hand dynamometer (TKK 5101 Grip D; Takei, Tokyo, Japan) was used to measure upper body strength. The test consists of holding a dynamometer in one hand and squeezing as tightly as possible without allowing the dynamometer to touch the body; force is applied gradually and continuously for a maximum of 3–5 seconds. The test was performed twice, and the maximum score for each hand was recorded in kilograms. The average of the scores achieved by the left and right hands was used in the analysis. Higher scores indicate better performance.

## WELL-BEING AND SOCIAL HEALTH

The KIDSCREEN-10 was used to measure HRQoL and well-being items. The questionnaire is a validated and widely used assessment tool, developed for monitoring global HRQoL in children and adolescents (8- to 18 year old). The KIDSCREEN-10 has 10 items, each answered on a five-point Likert scale indicating the frequency

of a specific behavior or feeling (1 = never; 2 = almost never; 3 = sometimes; 4 = almost always; and 5 = always) or the intensity of an attitude (1 = not at all; 2 = slightly; 3 = moderately; 4 = very much; and 5 = extremely). The responses to items 3 and 4 (negatively formulated) were recoded to have scorings from 1 to 5, and the raw scores were used for different analyses, with higher values indicating a higher HRQoL (24). The question “Have you had a good time with your friends?” was used to determine “social health”.

## SELF-ESTEEM

For measuring self-esteem we used the Coopersmith Inventory (25). The inventory has been validated in a Chilean children population (26). This self-reported questionnaire is designed to measure attitudes toward the self in a variety of areas (family, peers, school, and general social activities). The instrument is commonly used to assess self-esteem in both research and clinical practice, and higher scores reflect a higher self-esteem.

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the SPSS v23.0 software (SPSS™, IBM Corporation, NY, USA). Normal distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov test. For continuous variables, values were presented as means and standard deviation (SD). Differences between sexes were determined using the one-way ANOVA. To determine the association between adherence to lifestyle, HRQoL, and self-esteem a multiple lineal regression was used. Values of  $p < 0.05$  were considered statistically significant.

## RESULTS

Table I shows anthropometric parameters, fitness, adherence to MD, and well-being according to sex. Girls reported lower CRF and handgrip strength values than boys.

Table II shows the multivariable lineal regression for each item of MD. HRQoL was linked to the items “Takes a fruit or fruit juice every day” ( $\beta: 1.93$ , 95 % CI: 0.63, 3.23,  $p = 0.004$ ) and “Consumes fresh or cooked vegetables > 1 time/day” ( $\beta: 1.12$ , 95 % CI: 0.20, 2.05,  $p = 0.018$ ). Self-esteem was associated with “Consumes a dairy product > 1 time/day” ( $\beta: 3.30$ , 95 % CI: 0.32, 6.28,  $p = 0.030$ ). Social health was linked inversely to “Eats at a fast food restaurant  $\geq 1$  time/week” ( $\beta: -0.26$ , 95 % CI: -0.42, -0.09,  $p = 0.003$ ) and positively to “Consumes pasta or rice almost every day” ( $\beta: 0.35$ , 95 % CI: 0.00, 0.70,  $p = 0.049$ ).

Table III shows the association between physical status and psychological HRQoL with CRF ( $\beta: 0.12$ , 95 % CI: 0.06, 0.17,  $p < 0.001$ ) and PA after school ( $\beta: 0.32$ , 95 % CI: 0.04, 0.60,  $p = 0.023$ ). Self-esteem was linked in an inverse way with ST ( $\beta: -1.35$ , 95 % CI: -2.04, -0.65,  $p < 0.001$ ). Finally, social health presented a positive association with PA after school ( $\beta: 0.06$ , 95 % CI: 0.00, 0.12,  $p = 0.037$ ).

**Table I.** Anthropometric parameters, fitness, adherence to MD, and well-being according to the study sample

	<b>Girls (n = 271)</b>	<b>Boys (n = 344)</b>	<b>Total (n = 615)</b>	<b>p-value</b>	<b>ES</b>
Age (yrs)	11.7 ± 1.0	11.8 ± 1.1	11.7 ± 1.1	0.204	0.01
Body mass (kg)	51.8 ± 12.8	52.8 ± 15.4	52.4 ± 14.3	0.399	0.07
Height (m)	1.5 ± 0.1	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1	0.002	1.00
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>	21.9 ± 4.6	21.4 ± 4.8	21.6 ± 4.7	0.213	0.11
Normal	134 (49.4 %)	175 (50.9 %)	309 (50.2 %)	p = 0.026	
Overweight	81 (29.9 %)	74 (21.5 %)	155 (25.2 %)		
Obesity	56 (20.7 %)	95 (27.6 %)	151 (24.6 %)		
WC (cm)	72.6 ± 10.7	74.1 ± 12.2	73.4 ± 11.6	0.126	0.13
WtHR (WC/size)	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.869	0.01
<i>Physical fitness</i>					
VO <sub>2MAX</sub> (ml/kg/min)	42.6 ± 4.5	45.8 ± 6.1	44.4 ± 5.7	p < 0.001	0.59
SLJT (CM)	134.0 ± 25.2	133.5 ± 25.4	133.7 ± 25.3	0.798	0.02
Handgrip strength (kg)	22.6 ± 8.0	24.9 ± 8.4	23.9 ± 8.3	0.001	0.28
<i>Lifestyle</i>					
MD adherence	4.7 ± 4.6	5.2 ± 4.7	5.0 ± 4.6	0.261	0.11
General PA (1-5 score)	3.1 ± 1.1	2.9 ± 1.2	3.0 ± 1.1	0.075	0.17
ST (h/day)	3.3 ± 1.2	3.2 ± 1.1	3.3 ± 1.1	0.415	0.09
PA after school (h/week)	2.6 ± 1.4	2.8 ± 1.5	2.7 ± 1.4	0.077	0.14
<i>Well-being</i>					
Global self-esteem (score)	31.8 ± 7.1	32.0 ± 7.4	31.9 ± 7.3	0.753	0.03
HRQoL (raw score)	37.3 ± 4.7	37.5 ± 4.9	37.4 ± 4.8	0.574	0.04

Data are presented as mean and SD. A p-value < 0.05 is considered statistically significant. ES: effect size; BMI: body mass index; WC: waist circumference; WtHR: waist-to-height ratio; BF: body fat; MD: Mediterranean diet; PA: physical activity; ST: screen time; HRQoL: health-related quality of life.

**Table II.** Association between adherence to MD items and psychological well-being

	<b>HRQoL</b>	<b>Self-esteem</b>	<b>Social health</b>
Food habits of MD	β, (95 % CI), p-value	β, (95 % CI), p-value	β, (95 % CI), p-value
Skips breakfast	0.85, (-1.22, 2.91), p = 0.421	-1.59, (-5.86, 2.68), p = 0.464	0.24, (-0.17, 0.65), p = 0.255
Consumes a dairy product for breakfast	0.42, (-1.18, 2.02), p = 0.609	-1.61 (-4.92, 1.70), p = 0.340	-0.14, (-0.46, 0.18), p = 0.394
Consumes cereals or grains for breakfast	-1.10, (-2.56, 0.35), p = 0.137	-0.18, (-3.19, 2.83), p = 0.909	-0.19, (-0.48, 0.10), p = 0.203
Takes a fruit or fruit juice every day	<b>1.93, (0.63, 3.23), p = 0.004</b>	-1.11, (-3.80, 1.57), p = 0.416	-0.03, (-0.29, 0.23), p = 0.819
Consumes a second fruit every day	0.66, (-0.51, 1.82), p = 0.268	0.85, (-1.56, 3.25), p = 0.490	0.05, (-0.19, 0.28), p = 0.699
Consumes a dairy product > 1 time/day	-1.38, (-2.82, 0.06), p = 0.061	<b>3.30, (0.32, 6.28), p = 0.030</b>	-0.23, (-0.51, 0.06), p = 0.124
Consumes fresh or cooked vegetables > 1 time/day	<b>1.12, (0.20, 2.05), p = 0.018</b>	0.05, (-1.87, 1.97), p = 0.961	0.15, (-0.04, 0.34), p = 0.112
Consumes fish regularly (at least 2-3 times/week)	0.52, (-0.17, 1.22), p = 0.142	-0.69, (-2.13, 0.75), p = 0.346	0.07, (-0.07, 0.20), p = 0.357
Eats at a fast food restaurant ≥ 1 time/week	-0.16, (-0.99, 0.68), p = 0.716	-0.45, (-2.19, 1.28), p = 0.608	<b>-0.26, (-0.42, -0.09), p = 0.003</b>
Consumes sweets and candy several times	0.52, (-0.48, 1.52), p = 0.307	0.28, (-1.79, 2.35), p = 0.792	-0.08, (-0.28, 0.12), p = 0.415
Consumes pasta or rice almost every day	1.51, (-0.25, 3.27), p = 0.093	-3.44, (-7.09, 0.20), p = 0.064	<b>0.35, (0.00, 0.70), p = 0.049</b>
Uses olive oil at home	-1.23, (-2.78, 0.31), p = 0.118	1.86, (-1.34, 5.06), p = 0.255	-0.17, (-0.48, 0.14), p = 0.290

The data shown represent β, (95 % CI), p-value. A p-value < 0.05 was considered statistically significant (in bold).

**Table III.** Association between physical status and psychological well-being

	<b>HRQoL</b>	<b>Self-esteem</b>	<b>Social health</b>
Physical status	$\beta$ , (95 % CI), p-value	$\beta$ , (95 % CI), p-value	$\beta$ , (95 % CI), p-value
Cardiorespiratory fitness ( $VO_{2\text{MAX}}$ )	<b>0.12, (0.06, 0.17), p &lt; 0.001</b>	0.08, (-0.04, 0.19), p = 0.180	0.00, (-0.01, 0.02), p = 0.490
SLJ (cm)	0.01, (-0.01, 0.02), p = 0.409	0.00, (-0.03, 0.02), p = 0.871	0.00, (0.00, 0.00), p = 0.933
Handgrip strength (kg)	0.02, (-0.01, 0.06), p = 0.249	0.01, (-0.06, 0.09), p = 0.697	0.00, (-0.01, 0.019), p = 0.500
MD adherence (score)	0.04, (-0.02, 0.10), p = 0.206	0.08, (-0.05, 0.21), p = 0.217	0.00, (-0.01, 0.02), p = 0.755
General physical activity (1-5 score)	0.04, (-0.23, 0.31), p = 0.757	0.23, (-0.32, 0.78), p = 0.403	-0.06, (-0.12, -0.01), p = 0.206
Screen time (h/day)	-0.14, (-0.48, 0.20), p = 0.417	<b>-1.35, (-2.04, -0.65), p &lt; 0.001</b>	0.04, (-0.04, 0.11), p = 0.334
Physical activity after school (h/week)	<b>0.32, (0.04, 0.60), p = 0.023</b>	0.40, (-0.18, 0.97), p = 0.173	<b>0.06, (0.00, 0.12), p = 0.037</b>
Lifestyle (PA after school + ST)	<b>1.45, (0.75, 1.88), p &lt; 0.001</b>	1.00, (0.82, 1.18), p = 0.717	0.10, (0.09, 0.12), p = 0.090

The data shown represent  $\beta$ , (95 % CI), p-value. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.  $VO_{2\text{MAX}}$ : maximal oxygen combustion; SLJ: standing long jump test; MD: Mediterranean diet; PA: physical activity; ST: screen time.

## DISCUSSION

The purpose of this study was to determine the association of items of MD adherence, fitness components, and lifestyle with psychological and social health in Chilean schoolchildren. The main findings were: i) CRF and PA after school presented a positive association with HRQoL; ii) social health had a positive association with PA after school; and iii) "Eats at a fast food restaurant  $\geq 1$  time/week" presented an inverse association with "Had a good time with friends."

In the present study PA after school was linked to HRQoL and social health in schoolchildren. Along these lines, evidence has shown that it is fundamental to understand that PA promotion should be emphasised to improve HRQoL in children (27). Similar to our results, another study conducted in American schoolchildren reported a positive association between PA, PF and HRQoL; moreover, PA was positively associated with subjective well-being (28). Additionally, the literature has reported that the highest level of PA at recess, lunchtime, and after school was associated with better HRQoL scores in Australian adolescents (29). Likewise, it has been indicated that the perception of self-reported fitness is associated with HRQoL and self-rated health in Portuguese adolescents (30). In this context, the findings of another study carried out in Malaysian children reported that children who are physically active have better HRQoL (27).

In the present study adherence to MD items showed an association with psychological and social health in schoolchildren; likewise, negative items such as "Eats at a fast food restaurant  $\geq 1$  time/week" was linked negatively to social health. In this same line, an investigation has reported that Japanese children with undesirable lifestyles, such as poor food habits, were more likely to have less well-being, regardless of sex, BMI, or social background (31). Likewise, a study that evaluated adherence to MD with HRQoL in Portuguese adolescents reported that adhe-

rence was positively associated with well-being (32). Moreover, a recent study carried out in Spanish schoolchildren concluded that adherence to MD was found to behave as a protective factor for positive well-being in a cross-sectional analysis (33). In this line, a study that evaluated the relationship between adherence to MD, HRQoL, and subjective happiness reported positive associations with adherence to MD, higher levels of subjective happiness, and better HRQoL in adolescents (13). Additionally, a previous study has reported that adherence to MD presented positive correlations with different factors of well-being (14).

In the present study ST was linked negatively to psychological health (i.e., self-esteem). Regarding our results, it has been reported that higher levels of ST are associated with poorer psychological and physical health in children (34). In addition, another study reported that ST was significantly associated with poor mental health outcomes, psychological distress, and low self-esteem in a sample of youth (35). Likewise, evidence has shown that ST has been linked to lower psychological well-being as well as decreased perceived HRQoL in schoolchildren (36). Similarly, a recent study carried out in schoolchildren showed that high exposure to ST increases the risk of emotional and behavioral problems (37). According to our results, evidence has shown that exceeding two hours of ST each day was associated with significantly lower well-being scores in Australian adolescents (29).

CRF was linked in a positive way to HRQoL. In this sense, a study carried out in Portuguese schoolchildren reported that HRQoL was positively associated with CRF and muscular fitness (38), both fitness components. Similar to the results of this present study, it has been reported that CRF has been positively associated with higher scores on all five KIDSCREEN-27 domains in a sample of schoolchildren (39). Moreover, another study indicated that children with high levels of fitness have a higher HRQoL when compared to children with low levels of fitness. Similarly, CRF has been associated with physical and emotional well-being in

Spanish schoolchildren (40). Therefore, improving CRF and physical fitness components could be a good strategy for improving HRQoL in children.

In the present study we reported that self-esteem was linked with healthy patterns of MD such as "Consumes dairy products (> 1 time/day)." In this context, the findings of another study indicate that good food habits such as MD adherence were positively associated with self-esteem in Spanish adolescents (30). Similarly, evidence has shown that a higher healthy dietary adherence score at baseline in normal weight and overweight children was associated with better self-esteem (41). In contrast with our results, another study reported that higher self-concept was associated with lower consumption of dairy products; likewise, children classified as having "high self-esteem" reported higher consumption of fruit, vegetables, fish, nuts, and pulses (14). On the other hand, it has been indicated that an adequate intake of milk and dairy products seems to be an important factor for adolescents' health (42).

## LIMITATIONS

The limitations of the present study include those inherent to its transversal character. Another limitation would be self-reporting in relation to well-being, self-esteem, food habits, and PA, which could mean that these data are underestimated or overestimated. The strengths of this study are that we examined several variables that affect the psychological and social health of children, contributing to a better understanding of the serious problem of bad food habits such as eating fast foods or candies repeatedly among Chilean schoolchildren.

## CONCLUSION

In conclusion, MD adherence items, fitness, and lifestyle (i.e., PA after school and ST) were linked to psychological and social health, therefore it is necessary to develop preventive strategies for schoolchildren to change in a positive way these modifiable lifestyle behaviors. This suggests that interventions for children need to begin early in order to establish healthy habits, as lifestyle habits acquired during childhood will persist into adulthood.

## REFERENCES

- Gu X, Chang M, Solmon MA. Physical activity, physical fitness, and health-related quality of life in school-aged children. *J Teach Phys Educ* 2016;35(2):117-26. DOI: 10.1123/jtpe.2015-0110
- Delgado-Floody P, Caamaño-Navarrete F, Guzman-Guzman IP, Jerez-Mayorga D, Martinez-Salazar C, Alvarez C. Food Habits and Screen Time Play a Major Role in the Low Health Related to Quality of Life of Ethnic Ascendant Schoolchildren. *Nutrients* 2020;12(11):3489. DOI: 10.3390/nu12113489
- Delgado-Floody PA, Jerez-Mayorga D, Caamaño-Navarrete F, Carter-Thuillier B, Cofre-Lizama A, Alvarez C. Psychological well-being related to screen time, physical activity after school, and weight status in Chilean schoolchildren. *Nutr Hosp* 2019;36(6):1254-60. DOI: 10.20960/nh.02751
- Delgado-Floody P, Carter-Thuillier B, Guzmán-Guzmán I, Latorre-Román P, Caamaño-Navarrete F. Low indicators of personal and social development in Chilean schools are associated with unimproved academic performance: A national study. *International Journal of Educational Research* 2020;104:101651. DOI: 10.1016/j.ijer.2020.101651
- McClure AC, Tanski SE, Kingsbury J, Gerrard M, Sargent JD. Characteristics associated with low self-esteem among US adolescents. *Acad Pediatr* 2010;10(4):238-44.e2. DOI: 10.1016/j.acap.2010.03.007
- Wang F, Wild T, Kipp W, Kuhle S, Veugelers P. The influence of childhood obesity on the development of self-esteem. *Health Rep* 2009;20(2):21-7.
- Wang F, Veugelers P. Self-esteem and cognitive development in the era of the childhood obesity epidemic. *Obes Rev* 2008;9(6):615-23. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2008.00507.x
- Renshaw TL, Long AC, Cook CR. Assessing adolescents' positive psychological functioning at school: Development and validation of the Student Subjective Wellbeing Questionnaire. *Sch Psychol Q* 2015;30(4):534-52. DOI: 10.1037/spq0000088
- Lee BJ, Yoo MS. Family, school, and community correlates of children's subjective well-being: An international comparative study. *Child Ind Res* 2015;8(1):151-75. DOI: 10.1007/s12187-014-9285-z
- Shoshani A, Sloane M. Positive education for young children: effects of a positive psychology intervention for preschool children on subjective well-being and learning behaviors. *Front Psychol* 2017;8:1866. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01866
- Weissberg RP. Promoting the Social and Emotional Learning of Millions of School Children. *Perspect Psychol Sci* 2019;14(1):65-9. DOI: 10.1177/1745691618817756
- Bundhun D, Rampadarath S, Puchooa D, Jeewon R. Dietary intake and lifestyle behaviors of children in Mauritius. *Heliyon* 2018;4(2):e00546. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00546
- Ferrer-Cascales R, Albaladejo-Blázquez N, Ruiz-Robledillo N, Clement-Carbonell V, Sánchez-SanSegundo M, Zaragoza-Martí A. Higher Adherence to the Mediterranean Diet is Related to More Subjective Happiness in Adolescents: The Role of Health-Related Quality of Life. *Nutrients* 2019;11(3):698. DOI: 10.3390/nu11030698
- Muros JJ, Cofre-Bolados C, Arriscado D, Zurita F, Knox E. Mediterranean diet adherence is associated with lifestyle, physical fitness, and mental wellness among 10-y-olds in Chile. *Nutrition* 2017;35:87-92. DOI: 10.1016/j.nut.2016.11.002
- Lindberg L, Swanberg I. Well-being of 12-year-old children related to interpersonal relations, health habits and mental distress. *Scand J Caring Sci* 2006;20(3):274-81. DOI: 10.1111/j.1471-6712.2006.00405.x
- Moreno-Villares J, Galiano-Segovia M. El tiempo frente a las pantallas: la nueva variable en la salud infantil y juvenil. *Nutr Hosp* 2019;36(6):1235-6.
- Delgado-Floody P, Alvarez C, Caamaño-Navarrete F, Jerez-Mayorga D, Latorre-Román P. The influence of Mediterranean diet adherence, physical activity patterns and weight status on cardiovascular response to cardiorespiratory fitness test in Chilean schoolchildren. *Nutrition* 2020;110621. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110621
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Overweight and obesity; Defining overweight and obesity. In: Division of Nutrition PA, and Obesity, editor. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/defining.html#2010>.
- Schröder H, Ribas L, Koebrick C, Funtikova A, Gomez SF, Fito M, et al. Prevalence of abdominal obesity in Spanish children and adolescents. Do we need waist circumference measurements in pediatric practice? *PLoS One* 2014;9(1):e87549. DOI: 10.1371/journal.pone.0087549
- Majem LS, Barba LR, Bartrina JA, Rodrigo CP, Santana PS, Quintana LP. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin* 2003;121(19):725-32. DOI: 10.1016/S0025-7753(03)74077-9
- Manchola-González J, Bagur-Calafat C, Girabent-Farrés M. Fiabilidad de la versión española del cuestionario de actividad física PAQ-C. *Rev int med cienc act fis deporte* 2017;17(65):139-52.
- Ruiz JR, España-Romero V, Castro Piñero J, Artero EG, Ortega F, Cuenca García M, et al. Batería ALPHA-Fitness: test de campo para la evaluación de la condición física relacionada con la salud en niños y adolescentes. *Nutr Hosp* 2011;26(6):1210-4.
- Leger LA, Mercier D, Gadoury C, Lambert J. The multistage 20 metre shuttle run test for aerobic fitness. *J Sports Sci* 1988;6(2):93-101. DOI: 10.1080/02640418808729800
- Ravens-Sieberer U, Erhart M, Rajmil L, Herdman M, Auquier P, Bruij J, et al. Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: a short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Qual Life Res* 2010;19(10):1487-500. DOI: 10.1007/s11136-010-9706-5

25. Jadue G, Galindo A, Navarro L. Factores protectores y factores de riesgo para el desarrollo de la resiliencia encontrados en una comunidad educativa en riesgo social. *Estud pedagóg* 2005;31(2):43-55. DOI: 10.4067/S0718-07052005000200003
26. Brinkmann H, Segure T, Solar M. Adaptación, estandarización y elaboración de normas para el inventario de autoestima de Coopersmith. *Revista Chilena de Psicología* 1989;10(1):63-71.
27. Wafa SWWbSST, Shahril MRB, Ahmad Ab, Zainuddin LRb, Ismail KFb, Aung MMT, et al. Association between physical activity and health-related quality of life in children: a cross-sectional study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2016;14(1):71. DOI: 10.1186/s12955-016-0474-y
28. Gu X, Chang M, Solmon MA. Physical activity, physical fitness, and health-related quality of life in school-aged children. *Journal of Teaching in Physical Education* 2016;35(2):117-26. DOI: 10.1123/jtpe.2015-0110
29. Lacy KE, Allender SE, Kremer PJ, de Silva-Sanigorski AM, Millar LM, Moodie ML, et al. Screen time and physical activity behaviours are associated with health-related quality of life in Australian adolescents. *Quality of Life Research* 2012;21(6):1085-99. DOI: 10.1007/s11136-011-0014-5
30. Marques A, Mota J, Gaspar T, de Matos MG. Associations between self-reported fitness and self-rated health, life-satisfaction and health-related quality of life among adolescents. *Journal of Exercise Science & Fitness* 2017;15(1):8-11. DOI: 10.1016/j.jesf.2017.03.001
31. Chen X, Sekine M, Hamanishi S, Wang H, Gaina A, Yamagami T, et al. Lifestyles and health-related quality of life in Japanese school children: a cross-sectional study. *Preventive medicine* 2005;40(6):668-78. DOI: 10.1016/j.ypmed.2004.09.034
32. Evaristo OS, Moreira C, Lopes L, Abreu S, Agostinis-Sobrinho C, Oliveira-Santos J, et al. Associations between physical fitness and adherence to the Mediterranean diet with health-related quality of life in adolescents: results from the LabMed Physical Activity Study. *Eur J Public Health* 2018;28(4):631-5. DOI: 10.1093/europub/cky043
33. Esteban-Gonzalo L, Turner AI, Torres SJ, Esteban-Cornejo I, Castro-Pinero J, Delgado-Alfonso A, et al. Diet quality and well-being in children and adolescents: the UP&DOWN longitudinal study. *The British journal of nutrition* 2019;121(2):221-31. DOI: 10.1017/S0007114518003070
34. Stiglic N, Viner RM. Effects of screentime on the health and well-being of children and adolescents: a systematic review of reviews. *BMJ open* 2019;9(1):e023191. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023191
35. Trinh L, Wong B, Faulkner GE. The independent and interactive associations of screen time and physical activity on mental health, school connectedness and academic achievement among a population-based sample of youth. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 2015;24(1):17.
36. Suchert V, Hanewinkel R, Isensee B. Sedentary behavior and indicators of mental health in school-aged children and adolescents: A systematic review. *Prev Med* 2015;76:48-57. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.03.026
37. Song Y, Li L, Xu Y, Pan G, Tao F, Ren L. Associations between screen time, negative life events, and emotional and behavioral problems among Chinese children and adolescents. *J Affect Disord* 2020;264:506-12. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.082
38. Evaristo S, Moreira C, Lopes L, Oliveira A, Abreu S, Agostinis-Sobrinho C, et al. Muscular fitness and cardiorespiratory fitness are associated with health-related quality of life: Results from labmed physical activity study. *J Exerc Sci Fit* 2019;17(2):55-61. DOI: 10.1016/j.jesf.2019.01.002
39. Andersen JR, Natvig GK, Aadland E, Moe VF, Kolotkin RL, Anderssen SA, et al. Associations between health-related quality of life, cardiorespiratory fitness, muscle strength, physical activity and waist circumference in 10-year-old children: the ASK study. *Qual Life Res* 2017;26(12):3421-8. DOI: 10.1007/s11136-017-1634-1
40. Redondo-Tébar A, Ruiz-Hermosa A, Martínez-Vizcaino V, Cobo-Cuenca AI, Bermejo-Cantarero A, Cavero-Redondo I, et al. Associations between health-related quality of life and physical fitness in 4-7-year-old Spanish children: The MOVIKIDS study. *Qual Life Res* 2019;28(7):1751-9. DOI: 10.1007/s11136-019-02136-6
41. Arvidsson L, Eiben G, Hunsberger M, De Bourdeaudhuij I, Molnar D, Jilani H, et al. Bidirectional associations between psychosocial well-being and adherence to healthy dietary guidelines in European children: prospective findings from the IDEFICS study. *BMC public health* 2017;17(1):926.
42. Shokrvash B, Salehi L, Hariri Akbari M, Ebrahimi Mamagani M, Nedjat S, Asghari M, et al. Social support and dairy products intake among adolescents: a study from Iran. *BMC Public Health* 2015;15(1):1078.



## Trabajo Original

Pediatría

### Association between parental attitudes towards their offspring's diet and children's actual dietary habits — The SENDO project

*Asociación entre las actitudes de los padres hacia la dieta de sus hijos y los hábitos alimentarios reales de los niños: el proyecto SENDO*

Susana Santiago<sup>1,2</sup> Andrea Benítez-Borja<sup>1</sup>, Nerea Martín-Calvo<sup>2,4</sup>, Andrea Romanos-Nanclares<sup>2,3</sup>, Laura Moreno-Galarraga<sup>2,5</sup>, and Itziar Zazpe<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Department of Food Sciences and Physiology. Facultad de Farmacia y Nutrición. Universidad de Navarra. Pamplona, Spain. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA). Pamplona, Spain. <sup>3</sup>Department of Preventive Medicine and Public Health. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona, Spain. <sup>4</sup>Centro de investigación Biomédica en Red, Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. <sup>5</sup>Department of Pediatrics. Complejo Hospital de Navarra. Pamplona, Spain

#### Abstract

**Introduction:** the preschool stage is a critical period for teaching and modeling healthy habits to positively influence children's health and wellbeing throughout their lifetime.

**Objectives:** to evaluate the association between parental attitudes towards their offspring's dietary habits in Spanish children aged 4 to 7 years participating in the *Follow-up of Children for Optimal Development* (SENDO) project.

**Methods:** we defined an index to measure information on parental attitudes towards their offspring's diet (0 to 8 points), and another one to measure children's actual dietary habits (0 to 19 points). A higher score meant healthier attitudes and healthier habits, respectively. Information was collected through an online questionnaire completed by parents. We calculated crude and multivariable-adjusted odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) for children's healthy dietary habits associated with parental scores in the parental attitudes index. Generalized estimation equations (GEE) were used to account for intra-cluster correlation between siblings.

**Results:** a total of 423 preschoolers (52.3 % boys, mean age 5.3 years) were included in the analyses. Half of the children (51 %) reported unhealthy dietary habits, whereas 56 % of parents reported high adherence to the healthy eating index. Compared to those in the lowest category, the children whose parents were in the highest category in the parental attitudes index showed significantly higher odds of having healthy dietary habits (OR: 2.91; 95 % CI: 1.30-6.53, p for trend = 0.004).

**Conclusions:** our results support a direct association between parental attitudes and their offspring's dietary habits, suggesting that public health interventions aimed at improving children's dietary habits should shift from the individual- to a family-based approach.

#### Resumen

**Introducción:** la etapa preescolar es un período crítico para enseñar y modelar hábitos saludables que influyan positivamente en la salud y el bienestar de los niños a lo largo de su vida.

**Objetivos:** evaluar la influencia de las actitudes de los padres en los hábitos alimentarios de sus hijos (entre 4 y 7 años) participantes en el proyecto SEguimiento del Niño para un Desarrollo Óptimo (SENDO).

**Métodos:** se definieron dos índices diferentes para medir la información sobre las actitudes alimentarias de los padres (0 a 8 puntos) y los hábitos alimentarios de los niños (0 a 19 puntos). Las puntuaciones más altas reflejaban actitudes y hábitos más saludables, respectivamente. La información se recopiló a través de un cuestionario *online* cumplimentado por los padres. Se calcularon las *odds ratios* (OR) bruta y ajustada, así como sus intervalos de confianza (IC) del 95 % para los hábitos alimentarios saludables de los niños asociados con las actitudes alimentarias de los padres. Se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada (GEE) para tener en cuenta la correlación intra-grupo entre hermanos.

**Resultados:** se incluyeron 423 niños en edad preescolar (52,3 % varones, edad media 5,3 años), teniendo el 51 % de los niños hábitos alimentarios poco saludables, mientras que el 56 % de los padres presentaban una alta adherencia al índice de actitudes alimentarias saludables en los progenitores. En comparación con la categoría más baja, los niños cuyos padres estaban en la categoría más alta en el índice de actitudes paternas presentaban una mayor probabilidad de tener hábitos alimentarios saludables (OR: 2,91; IC del 95 %: 1,30-6,53, p de tendencia = 0,004).

**Conclusiones:** estos resultados indican una asociación directa entre las actitudes alimentarias de los padres y los hábitos alimentarios de sus hijos, lo que sugiere que las intervenciones de salud pública dirigidas a mejorar los hábitos alimentarios en la etapa escolar deben pasar del enfoque individual a un abordaje familiar.

#### Palabras clave:

Actitudes alimentarias de los padres. Niños en edad preescolar. Hábitos alimentarios. Desayuno. Índices dietéticos.

Received: 19/04/2021 • Accepted: 26/06/2021

**Acknowledgments:** we would like to thank the University of Navarra and the Primary Care Service of the "Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea" for the support during this research. Also, all the pediatricians, researchers, and families involved in the SENDO project.

**Source of funding:** the research was funded by Research Grants Ignacio H. De Larramendi, Fundación MAPFRE 2011, and by the scholarship "Young Researchers" of the Spanish Society of Pediatric Pulmonology 2016.

**Conflicts of interest:** the authors declare that they have no conflicts of interest.

Santiago S, Benítez-Borja A, Martín-Calvo N, Romanos-Nanclares A, Moreno-Galarraga L, Zazpe I. Association between parental attitudes towards their offspring's diet and children's actual dietary habits — The SENDO project. Nutr Hosp 2021;38(5):961-970

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03649>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Nerea Martín-Calvo. Department of Preventive Medicine and Public Health. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Campus Universitario. 31080 Pamplona, Spain  
e-mail: [nmartincalvo@unav.es](mailto:nmartincalvo@unav.es)

## INTRODUCTION

The preschool stage is characterized by rapid growth and development. Early childhood is characterized by rapid growth and development including the establishment of eating habits, food preferences, and activity behaviors that may influence children's health in later childhood and on into adulthood. Hence it is a critical period for teaching and modeling healthy habits to positively influence children's health and wellbeing throughout their lifetime (1).

Children's eating and activity behaviors are influenced by intrinsic (genetics, age, gender) and environmental factors (family, peers, community, and society) (2). The family environment is one of the most important determinants for the development of healthy eating behaviors in childhood (3). Socioeconomic status and educational level are the main factors associated with parental knowledge about healthy behaviors, which are crucial in the development and consolidation of healthy attitudes and habits (4,5). However, few studies have assessed parental knowledge about the Spanish Society for Community Nutrition (SENC) dietary guidelines, which include recommendations on portion sizes and consumption frequencies of both healthy and unhealthy foods groups using a food pyramid as an icon (6,7).

In this regard, it is known that children whose mothers have a high educational level consume more fruit and vegetables, and are more likely to have daily breakfast than those children whose mothers have a low educational level (3).

Parents play an essential role as their offspring's health promoters and are responsible for shaping healthy eating behaviors in their children (4). Thus, children's eating habits and food consumption are likely to be influenced by their parent's nutritional knowledge and dietary attitudes (8).

Attitudes are defined as emotional, motivational, perceptive, and cognitive beliefs that influence in a positive or negative way the behavior of an individual (9). Attitudes may explain why an individual adopts one practice and influences future behaviors regardless of that individual's knowledge. Measuring dietary attitudes is challenging, and very few of the questionnaires or instruments used nowadays have been validated. Therefore, the evidence available in this regard is difficult to extrapolate or replicate (10,11).

Dietary intake is also difficult to measure, especially in children. The Food Frequency Questionnaire (FFQ) is the most efficient instrument to examine dietary intake, and is one of the most widely used dietary assessment tools in epidemiological studies. FFQs are useful to assess diet quality by calculating food intake and defining dietary patterns that can be compared with dietary guidelines (10,12).

Evidence of an association of parental attitudes towards their offspring's diet with children's actual eating habits is scarce. The main aim of this study was to determine if parental attitudes towards their offspring's dietary habits were associated with children's actual dietary habits in a sample of Spanish preschoolers included in the *Follow-up of Children for Optimal Development* (SENDO) project. Additionally, we investigated the association between parental attitudes towards their offspring's diet and children's breakfast habits.

## METHODS

### STUDY AIM, DESIGN, AND SETTING

The SENDO project was designed to study the longitudinal influences of diet and other lifestyle behaviors on the health of children (<https://www.proyectosendo.es/>). The project began as a 2-year pilot study with a small sample of participants in Pamplona (Navarra, Spain), and involved an open enrollment study recruiting children nationwide. The SENDO project follows the model of previous prospective cohort studies in a Spanish population, such as the SUN (*Seguimiento Universidad de Navarra*) study (13). Inclusion criteria included: 1) children from 4 to < 7 years of age, and 2) residing in Spain. The only exclusion criterion was lack of an internet-enabled device. Parents or legal tutors signed an informed consent at recruitment. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all procedures involving human subjects were approved by the ethics committee for clinical research of the Government of Navarra (Pyto2016/122).

The present study is a cross-sectional analysis of data collected between 2015 and 2019.

### EXPOSURE ASSESSMENT

A baseline questionnaire was not developed specifically for this study; baseline information of participants was taken from the SENDO project, and included medical history, anthropometric measures, eating habits, dietary intake, and physical activity.

Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kilograms) divided by squared height (in meters) to classify participants according to their nutritional status using the International Obesity Task Force (IOTF) standard of reference (14), which includes sex- and age-specific BMI cut-off points for normal weight, overweight, and obesity.

Physical activity was collected with a questionnaire that included 14 activities, including sports, and 9 categories of response from "never" to "more than 11 hours/week". The METs-h/week for each activity were calculated by multiplying the number of Metabolic Equivalent of Task (MET) of each activity by weekly participation, weighted according to the months dedicated to that activity. Total physical activity was quantified by summing the METs-h/week dedicated to all activities performed during leisure time.

The baseline questionnaire included 16 questions to assess parental knowledge (based on the SENC children's dietary guidelines) (7) (Table I). These questions asked about consumption frequencies by food groups in children. We assigned 1 point if consumption frequencies were according to the SENC children's dietary guidelines published in 2018, and 0 points if otherwise. This parental knowledge score ranged from 0 to 16 points.

The baseline questionnaire of the SENDO project included also 8 closed (yes/no) questions about certain parental attitudes towards their children's eating habits (Table II). With them, we developed an index to capture the aggregated information from

**Table I.** Criteria used to calculate the parental nutrition knowledge score  
(based on the children's dietary guidelines by the SENC) (7)

	Never or almost never	1-3 times/mo	1 time/wk	2-4 times/wk	5-6 times/wk	1 time/day	2-3 times/day	4-6 times/day	≥ 6 times/day
<b>How often do you think your child should consume these foods to follow a healthy diet?</b>									
Dairy	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Fruit	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Vegetables	0	0	0	0	0	0	1	0	0
Cereal and grains	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Meat	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Fish	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Eggs	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Pulses	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Nuts	0	0	0	1	1	0	0	0	0
Olive oil	0	0	0	0	0	0	1	1	0
Other meats	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Sausage	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Snacks	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Sweets	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Soft drinks	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Pastries	1	0	0	0	0	0	0	0	0

**Table II.** Criteria used to calculate the parental attitudes towards their children's dietary habits score

Do you make sure your child...	No	Yes
Eats fruit?	0	1
Eats fiber?	0	1
Eats vegetables?	0	1
Eats fish?	0	1
Avoids butter consumption	0	1
Reduces fat intake	0	1
Reduces meat consumption	0	1
Reduces eating sweets and pastries	0	1

the 8 questions: we assigned 1 point if the attitude was presumed to be healthy and 0 if it was presumed to be unhealthy. Thus, participants received 1 point for each "Yes" answer if they made sure their children ate more fruit, more vegetables, more fiber, more fish, less fat, less meat, and less sweets and pastries, and if they tried to avoid the consumption of butter, and 0 otherwise.

When these 8 items were summed, the parent attitudes score could potentially range from 0 to 8 points, with higher scores meaning healthier attitudes towards their children's diet. The final score was expressed as a percentage of the maximum possible

score (8 points). Finally, parents were classified into three groups: low (< 40 %), medium (40-70 %) and high (> 70 %) index scores. The lowest category was used as the reference group.

## OUTCOME ASSESSMENT

The children's food consumption was evaluated with a validated semi-quantitative parent-reported FFQ that included 140 food items and 9 possible responses that ranged from "never or almost never" to "more than 6 times per day" (15). A trained team of dietitians derived nutrient content of each food item, calculated by multiplying intake frequency by the edible portion and nutrient composition of the specified portion size. We used data from updated Spanish food composition tables (16), and from online databases (17,18) to calculate total energy and nutrient intakes.

We also collected information on children's eating habits through 19 questions including habits and behaviors at mealtimes (breakfast, lunch, and dinner). Each question had 6 possible answers from "never or almost never" to "everyday". If the answer complied or not with dietary recommendations, it was scored as 1 or 0, respectively (Table III); thus, the final score ranged from 0 to 19 points. This children's eating habits score was not previously validated. Participants were classified according to their score as having unhealthy ( $\leq 14$  points) or healthy ( $\geq 15$  points) eating habits.

**Table III.** Criteria used to calculate the children's dietary habits score

Dietary habits	Never or almost never	1-3 times/month	1 time/week	2-3 times/week	4-6 times/week	All days
<i>Breakfast</i>						
Has breakfast	0	0	0	0	0	1
Consumes a fruit	0	0	0	0	0	1
Consumes a cereal	0	0	0	0	0	1
Consumes a dairy product	0	0	0	0	0	1
Consumes pastries occasionally	1	1	0	0	0	0
<i>Lunch</i>						
Lunch at home	0	0	0	0	1	1
Lunch at fast-food restaurants	1	1	0	0	0	0
Watches television during lunch	1	0	0	0	0	0
Lunch accompanied by an adult	0	0	0	0	0	1
<i>Dinner</i>						
Dinner at home	0	0	0	0	0	1
Dinner at fast-food restaurants	1	1	0	0	0	0
Watches television during dinner	1	0	0	0	0	0
Dinner accompanied by an adult	0	0	0	0	0	1
<i>Other habits</i>						
Mid-morning snack	0	0	0	0	1	1
Mid-afternoon snack	0	0	0	0	1	1
Eats between meals (pecking)	1	1	1	0	0	0
Takes fruit for dessert	0	0	0	0	1	1
Eats fried foods at home	1	1	1	0	0	0
Consumes fried foods outside home	1	1	0	0	0	0

For further analysis we also developed a breakfast quality index based on the questions regarding children's habits and behaviors at breakfast (5 questions). The breakfast quality index ranged from 0 to 5 points (Table IV).

## COVARIABLES

Covariates included: age (continuous), sex (male and female), body mass index (BMI) (continuous), energy intake (kcal/day) (continuous), parental education (no studies, graduate, high school,

college degree, master or doctorate), and parental nutrition knowledge (continuous).

## STATISTICAL ANALYSIS

Participant's baseline characteristics were presented divided in categories according to the children's score in the dietary habits index. The Chi-squared test and Student's t-test were used to compare categorical variables and quantitative variables, respectively.

**Table IV.** Criteria used to calculate the breakfast quality score

Dietary habits	Never or almost never	1-3 times/month	1 time/week	2-3 times/week	4-6 times/week	All days
Has breakfast	0	0	0	0	0	1
Consumes a fruit	0	0	0	0	0	1
Consumes a cereal	0	0	0	0	0	1
Consumes a dairy product	0	0	0	0	0	1
Consumes pastries occasionally	1	1	0	0	0	0

We calculated: 1) crude and multivariable-adjusted odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (CI) for the children's healthy eating habits, and 2) β coefficients and 95 % CIs for the children's breakfast quality score associated with their score in the parental attitudes index, using Generalized Estimating Equations (GEE) to account for intra-cluster correlation between siblings. Tests of linear trend across categories were fit, assigning median values to each category and treating variables as continuous.

To account for confounders, we ran progressively adjusted models. To assess the strength of our findings we performed several sensitivity analyses using different cut-off points to classify participants according to the eating habits index.

Analyses were carried out using the Stata version 12.0 package. All p-values were two-tailed. Statistical significance was determined at the conventional cut-off point of  $p < 0.05$ .

## RESULTS

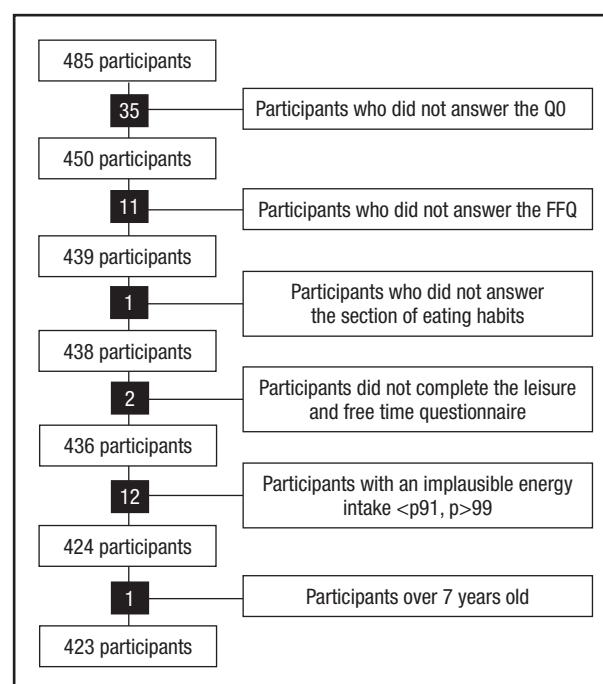
A total of 423 participants from the SENDO project were included in the present analyses (Fig. 1). Children's and parents' baseline characteristics according to the children's dietary habits score are presented in table V. The mean age of participants was 5.3 years (SD: 0.9), 52.3 % were boys, and 49.1 % reported having healthy eating habits. Children with healthier eating habits scores belonged to larger families and were more likely to have normal weight. No differences were observed between groups for anthropometric measures or physical activity.

Participants' mean food consumption and energy and macronutrient intake according to their score in the eating habits index is described in table VI. Healthy eating habits were significantly associated with higher consumption of fruits and lower consumption of processed meat and candies. Regarding macronutrients, higher carbohydrate intake and lower fat intake were observed in children with healthy eating habits scores.

Regarding children's eating habits score, we found that more than 80 % of the participants reported being accompanied by an adult for lunch, having dinner at home, and taking mid-morning or mid-afternoon snacks (Fig. 2). Fried foods were often consumed both at home (41.4 %) and outside (20.6 %). Moreover, 39 % of the participants reported watching television during dinner and 20.6 % during lunch.

Compared to the lowest category, a higher score in the parental attitudes index was associated with higher odds of healthy dietary habits in their offspring (OR: 3.05; 95 % CI: 1.40-6.65) in the crude model. The association was slightly attenuated but remained significant in the fully adjusted model (Table VII). Hence, children whose parents were in the highest category of the parental attitudes index showed an almost 3-fold increase in the odds of having healthy dietary habits ( $p$  for trend = 0.004).

Figure 3 shows the proportion of participants that scored positively in each of the questions included in the breakfast quality index by their score in the parental attitudes index. Significant differences ( $p < 0.05$ ) were observed for the following items: 1) having breakfast regularly, 2) consuming some fruit, and 3) consuming some dairy at breakfast.



**Figure 1.**

Flowchart of participants recruited into the SENDO project, 2015-2019.

In further analyses of the association between parental attitudes and their offspring's breakfast habits we did not find any significant trend (Table VIII).

## DISCUSSION

In this study with a sample of Spanish children from the SENDO project we found that children whose parents reported healthier eating attitudes had higher odds of adhering to healthy eating habits. These results reinforce the previously published idea whereby parental attitudes might be more important than parental nutritional knowledge alone to foster healthy eating habits in their offspring (19).

To the best of our knowledge, this is the first study in Spain, aimed at specifically investigating the influence of parental knowledge about national children's dietary guidelines and parental attitudes about their preschool children's eating habits on child dietary intake. Overall, parents have an impact on what, how, how much, how often, where, and with whom their children eat, and on the eating habits that they will develop in the future (20,21). In Spain, data from a nationally representative survey of households with children ages 0-10 years, found that 54 % of children aged 5-10 years had excess weight (22). Several studies reported that unhealthy eating habits such as skipping breakfast, non-participating in family meals, unestablished meals schedule, avoiding shopping list, overeating, and eating unhealthy food are associated with children's overweight and obesity (23-26).

**Table V.** Baseline characteristics of the 423 participants from the SENDO project and their parents, according to the children's score in the dietary habits index. Numbers are means (standard deviations) or percentages

	Dietary Habits Score	
	Unhealthy	Healthy
Range	0-14	15-19
n	215	208
<i>Children characteristics</i>		
n (%)	50.8	49.1
Age (years)	5.3 (0.9)	5.3 (0.9)
Boys (%)	51.6	52.9
White race (%)	97.2	98.6
Supplement use (%)	3.8	3.9
<i>Weight category (%)</i>		
Low weight	15.3	13.5
Normal weight	69.4	76
Overweight	11.5	9.5
Obesity	3.8	1.0
Body mass index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )	15.8 (1.8)	15.6 (1.4)
Waist/Height ratio	0.5 (0.3)	0.5 (0.1)
Physical activity (MET-h/week)	39.5 (30.5)	40.0 (27.2)
<i>Parental characteristics</i>		
<i>Age (years)</i>		
Father	39.7 (4.3)	40.0 (3.7)
Mother	39.5 (4.3)	39.8 (3.7)
<i>University education (%)</i>		
Father	45.3	44.7
Mother	57.5	57.2
<i>Large family (<math>\geq 3</math> children) (%)</i>	23.7	27.9
<i>Do you consider your children's weight as normal? (%)</i>	76.1	80.2
<i>Mother fills the questionnaire (%)</i>	95.7	97.6
<i>Usually makes the shopping list? (%)</i>	88.2	91.2
<i>Has a schedule for meals at home? (%)</i>	97.2	98.0

The recommended calorie intake for boys and girls aged 4-7 years with moderate physical activity is 1400-1600 kcal/day (27). In the SENDO project, children with unhealthy eating habits reported higher energy intakes (2047 kcal/day), which exceed the recommendations (7). Similar findings have been reported in previous studies with Spanish children (28,29). Those results could reflect an excess of food consumption, but also a parental overestimation of their offspring's food consumption derived to the FFQ, which is commonly used in nutritional epidemiology to estimate the distribution of usual intake (4,30-32).

For children aged 4-8 years old, the recommended energy intake from carbohydrates, protein, and fats is 45-65 % of total energy intake, 10-35 %, and 20-35 %, respectively (27). In our study, the percentage of total energy intake from carbohydrates, protein, and fats was 45 %, 18 % and 36-37 %. Our results agree with those reported by the ENALIA project (29).

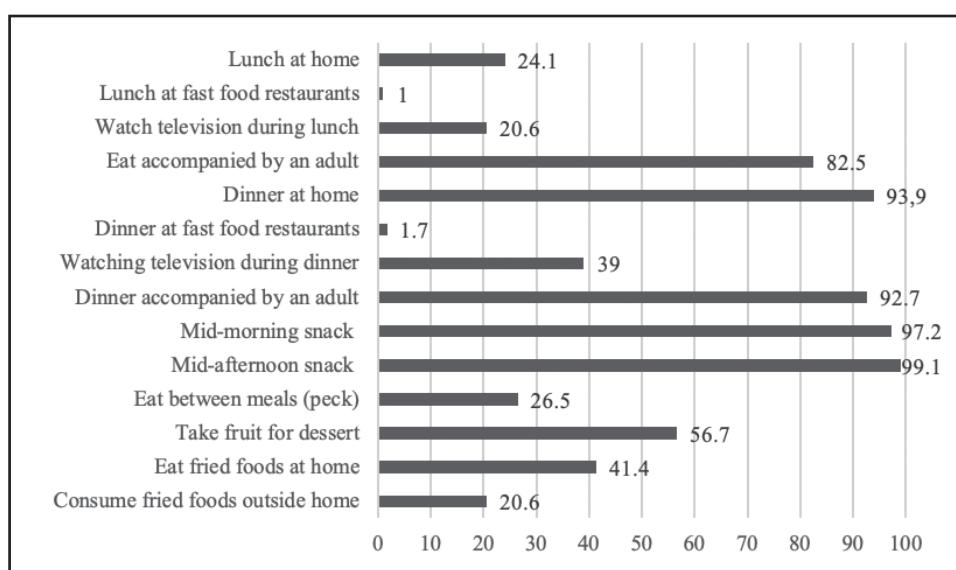
Suggs et al. concluded that children's food choice and eating habits may be influenced by the presence of others and by the place where they eat (33). More specifically, they reported that eating at home and accompanied by a family member was associated with smaller amounts of food consumed and better eating habits. In this regard, we observed that the percentage of children that had lunch or dinner every day was 82.5 % and 92 %, respectively. In our study, only a 24.1 % of the participants reported having lunch at home, whereas a 93.9 % reported having dinner at home in weekdays. The percentage of Spanish children having lunch at home varies across studies. A previous study found that 67 % of children had lunch at home, whereas another study with children from Madrid (Spain) found that 63 % of participants had lunch at school (34,35).

Evidence suggests that breakfast is a key meal of the daily intake of children.

**Table VI.** Mean food and macronutrients intake of the 423 participants of the SENDO project according to children's score in the dietary habits index.  
Numbers are means (standard deviations)

	Dietary Habits Score	
	Unhealthy	Healthy
Range	0-14	15-19
n	215	208
<i>Food group (g/day)</i>		
Dairy products	574.7 (240.7)	580.6 (192.6)
Eggs	25 (11.9)	26.5 (15)
White meat	42.3 (17.4)	43.5 (19.9)
Red meat	43.6 (25.3)	42.1 (24.7)
Processed meat	69.5 (30.3)	61.3 (21) <sup>‡</sup>
Fish	56.2 (26.1)	58.3 (25)
Vegetables	255 (158.4)	258.9 (125.9)
Fruits	362.6 (181.7)	433.2 (241.1) <sup>‡</sup>
Legumes	24.9 (9.5)	25.5 (11.9)
Cereals	112.2 (46)	117.4 (45.6)
Extra virgin olive oil	9.9 (9.3)	10.1 (8)
Nuts	2.2 (5.9)	1.8 (5.1)
Candies	13.3 (10.7)	10 (9.9) <sup>‡</sup>
Soft drinks and juices	32 (81.8)	21.4 (71.3)
Sweets	23.4 (23.8)	21.8 (20.2)
Water	1002.5 (366.1)	997.4 (394.6)
Miscellany (pizza, lasagna, salt...)	67.5 (29.1)	63.5 (28.7)
<i>Macronutrients</i>		
Energy (kcal/day)	2047 (449)	2038 (450)
Carbohydrates (% total energy)	44.7 (4.8)	45.6 (4.7)*
Proteins (% total energy)	18.2 (1.9)	18.3 (2.2)
Fats (% total energy)	37.2 (4.5)	36.1 (4.3)*

\* $p < 0.05$ ; <sup>†</sup> $p < 0.01$ ; <sup>‡</sup> $p < 0.001$ .



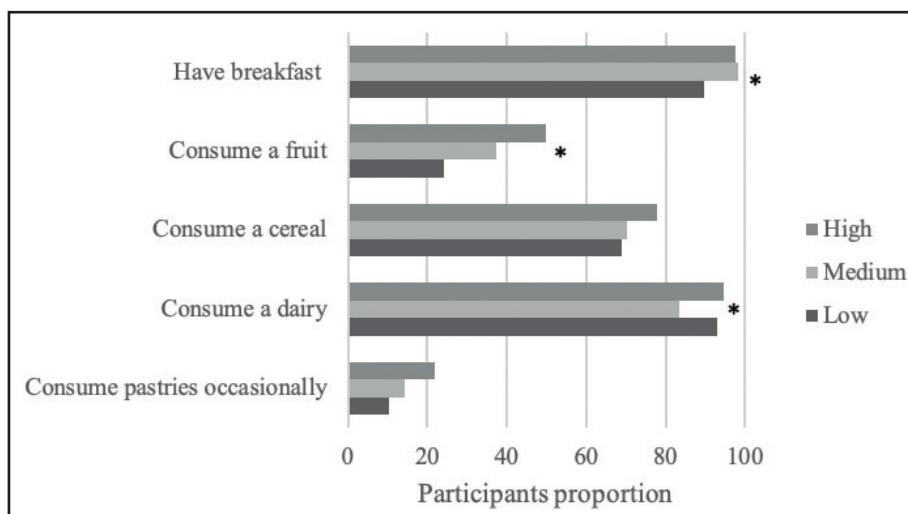
**Figure 2.**

Percentage of positive answers to the children's eating habits index.

**Table VII.** Crude and multivariable adjusted odds ratio (OR) and 95% Confidence Intervals (CI) for children's healthy-eating habits associated with the parental score in the parental attitudes towards their child's dietary habits index

Healthy eating habits	Parental Eating Attitudes Score				p for trend	
	Low		Medium			
	< 40 %		40-70 %			
	OR	95 % CI	OR	95 % CI		
n	29	155		239		
% of children with > 15 points	27.6	42.0		56.5		
Crude model	1 (Ref.)	1.83	0.82, 4.10	3.05*	1.40, 6.65	
Multivariable model 1	1 (Ref.)	1.86	0.83, 4.14	3.11*	1.43, 6.80	
Multivariable model 2	1 (Ref.)	1.89	0.84, 4.28	3.20*	1.45, 7.09	
Multivariable model 3	1 (Ref.)	1.89	0.83, 4.32	3.21*	1.43, 7.17	
Multivariable model 4	1 (Ref.)	1.78	0.79, 4.03	2.91*	1.30, 6.53	

Ref.: reference; Multivariable 1: adjusted for age (continuous) and sex (male and female); Multivariable 2: additionally adjusted for BMI (continuous); Multivariable 3: additionally adjusted for energy intake (continuous) and parental university education (no studies, graduate, high school, college degree, master or doctorate); Multivariable 4: additionally adjusted for nutrition knowledge (low, medium and high). \*p < 0.05.



**Figure 3.**

Proportion of positive answers to the breakfast habits index according to parental attitudes towards their children's dietary habits. \*p < 0.05.

**Table VIII.** Crude and multivariable-adjusted difference and 95 % confidence interval (CI) in the breakfast quality index associated with parental score in the parental attitudes towards their children's dietary habits index

Healthy breakfast score	Low < 40 %	Parental Eating Attitudes Score				p for trend	
		Medium		High			
		40-70 %		> 70 %			
		$\beta$	95 % CI	$\beta$	95 % CI		
n	29	155		239			
Crude	0 (Ref.)	1.02	0.65, 1.60	1.40	0.88, 2.24	0.066	
Multivariable 1	0 (Ref.)	1.02	0.65, 1.58	1.39	0.87, 2.21	0.069	
Multivariable 2	0 (Ref.)	1.02	0.66, 1.58	1.39	0.88, 2.21	0.067	
Multivariable 3	0 (Ref.)	1.04	0.68, 1.58	1.40	0.90, 2.18	0.051	
Multivariable 4	0 (Ref.)	0.96	0.62, 1.50	1.27	0.79, 2.03	0.175	

Ref.: reference; Multivariable 1: adjusted for age (continuous) and sex (male and female); Multivariable 2: additionally adjusted for BMI (continuous); Multivariable 3: additionally adjusted for energy intake (continuous) and parental university education (no studies, graduate, high school, college degree, master or doctorate); Multivariable 4: additionally adjusted for nutrition knowledge (low, medium and high).

Although the content depends on cultural reasons, there is quite a lot of agreement that breakfast must be varied and in sufficient quantity to provide the 20-25 % of daily total energy intake (36,37). The Study of Growth, Food, Physical Activity, Child Development and Obesity Surveillance in Spain (ALADINO) 2019 (38) analyzed the breakfast of Spanish children aged 6 to 9 years and found that most commonly reported breakfast meals consisted of a combination of dairy and pastries/cookies (30.3 % study population), and that only 2.2 % of the Spanish children had a full and healthy breakfast, including at least three food groups. The authors of a previous study in Spanish children defined a breakfast quality index that included the consumption of dairy products, cereals and fruits. The authors found that less than 10 % of the participants were classified as having a high-quality breakfast and that fruit was missing for 70 % of the participants.

In our study we found than 90 % of the participants had breakfast regularly, but also that less than 50 % consumed a fruit at breakfast. The proportion of children having breakfast regularly was in line with a study conducted in Madrid with children aged 3 to 12 years old (34), and with another study in Switzerland with children aged 4-6 years (35).

Our results showed a direct trend between the children's score in the breakfast quality index and parental score in the parental attitudes towards children's dietary habits index, but changes across categories were non-significant. Van Ansem et al. (20) found that families with higher socioeconomic status reported having breakfast more often than those with lower socioeconomic status. Our analyses are not adjusted for socioeconomic status, but we adjusted for parental educational level and nutritional knowledge, which may be considered as proxies of the socio-economic status. To our knowledge, no previous studies have evaluated that association in Spanish families. Therefore, we consider that further studies with larger sample sizes are needed to elucidate whether parental attitudes towards their children's dietary habits are associated with children's breakfast habits independently of socioeconomic status.

Despite our findings, we acknowledge several limitations. First, our sample may be not fully representative of the Spanish population. However, cohort studies are not based on representative samples of the study population and as far as the variability in the sample allows a comparison of the hypotheses investigated, the representativeness is not necessary (39). Second, most of the participants in the SENDO project are white and come from high-educated families. Although we controlled for parental education, we cannot totally deny the possibility of residual confounding by unmeasured factors. Third, since information was reported by parents, a misclassification bias is possible (40). Nevertheless, since it is unlikely that misreporting was associated with parental attitudes, in case of error the estimate would be biased toward the null, not affecting our main results. Some of the information reported by parents in the SENDO project has been validated (41), but neither parental attitudes index, nor children's eating habits index, nor the breakfast quality index have been validated yet. Nevertheless, a study using the parental attitudes index in the SENDO project has been previously published (19).

Although this index has not been previously validated, we considered that it might be useful to identify parents more concerned about their children's diet. Besides, this score had been used in the SUN cohort to assess change (42) and its association with the risk of weight gain (43) or cardiovascular disease (44). Finally, in this study we did not exclude children who had some illness or food-related conditions that may have influenced their eating attitudes and eating habits. However, we think that parent attitudes towards children's diet and children's eating habits had changed in consonance and the associations would not be affected. Lastly, studies that evaluated the influence of parental attitudes on their offspring's eating habits are very scarce, particularly in Spain, therefore comparing our results was challenging.

## CONCLUSION

In this cohort there is an association between parental attitudes towards their children's diet and children's actual eating habits, supporting that nutritional education programs should focus on fostering healthy eating attitudes beyond nutritional knowledge. Moreover, our findings suggest that public health interventions aimed at promoting healthy eating habits among children should shift from an individual perspective to a family-based one. Finally, our results will serve as a basis for future research on the impact of parental attitudes on their offspring children's dietary behaviors.

## REFERENCES

1. Paroche MM, Caton SJ, Vereijken CMJL, Weenen H, Houston-Price C. How infants and young children learn about food: A systematic review. *Front Physiol* 2017;8. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01046
2. De Cosmi V, Scaglioni S, Agostoni C. Early taste experiences and later food choices. *Nutrients* 2017;9(2):1-9. DOI: 10.3390/nut9020107
3. Scaglioni S, De Cosmi V, Ciappolini V, Parazzini F, Brambilla P, Agostoni C. Factors Influencing Children's Eating Behaviours. *Nutrients* 2018;10(6):706. DOI: 10.3390/nut10060706
4. Adamo KB, Brett KE. Parental perceptions and childhood dietary quality. *Matern Child Health J* 2014;18(4):978-95. DOI: 10.1007/s10995-013-1326-6
5. Sotos-Prieto M, Santos-Benito G, Pocock S, Redondo J, Fuster V, Peñalvo JL. Parental and self-reported dietary and physical activity habits in pre-school children and their socio-economic determinants. *Public Health Nutr* 2015;18(2):275-85. DOI: 10.1017/S1368980014000330
6. Molina-montes E, Uzhova I, Molina-portillo E, Huerta J, Buckland G, Amiano P, et al. Adherence to the Spanish dietary guidelines and its association with obesity in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) -Granada study. *Public Health Nutr* 2014;17(11):2425-35. DOI: 10.1017/S1368980014000688
7. Aranceta J, Blay Cortes G, Carrillo Fernández L, Fernández García JM, Garaulet Aza M, Gil A, et al. Guía de la Alimentación Saludable para Atención Primaria y Colectivos Ciudadanos. Sociedad Española Nutrición Comunitaria; 2018.
8. Zarnowiecki D, Sinn N, Petkov J, Dollman J. Parental nutrition knowledge and attitudes as predictors of 5-6-year-old children's healthy food knowledge. *Public Health Nutr* 2012;15(7):1284-90. DOI: 10.1017/S1368980011003259
9. Macias YF, Glasauer P. Guidelines for assessing nutrition-related Knowledge, Attitudes and Practices manual. Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2014. p. 4-18.
10. Spronk I, Kullen C, Burdon C, O'Connor H. Relationship between nutrition knowledge and dietary intake. *Br J Nutr* 2014;111(10):1713-26. DOI: 10.1017/S0007114514000087
11. Bakenya R, Ahmed A, Andrade JM, Grigsby-toussaint DS, Muyonga J, Andrade JE. Validity and Reliability of General Nutrition Knowledge Questionnaire for Adults in Uganda. *Nutrients* 2017;1-11. DOI: 10.1096/fasebj.30.1\_supplement.896.13

12. Faught E, Vander Ploeg K, Chu YL, Storey K, Veugelers PJ. The influence of parental encouragement and caring about healthy eating on children's diet quality and body weights. *Public Health Nutr* 2015;19(5):822-9. DOI: 10.1017/S1368980015002049
13. Carlos S, De La Fuente-Arillaga C, Bes-Rastrollo M, Razquin C, Rico-Campà A, Martínez-González MA, et al. Mediterranean diet and health outcomes in the SUN cohort. *Nutrients* 2018;10(4):1-24. DOI: 10.3390/nu10040439
14. Cole TJ, Lobstein T. Extended international (IOTF) body mass index cut-offs for thinness, overweight and obesity. *Pediatr Obes* [Internet] 2012 [cited 2021 Jun 9];7(4):284-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22715120/>. DOI: 10.1111/j.2047-6310.2012.00064.x
15. Zazpe I, Santiago S, de la O V, Romanos-Nanclares A, Rico-Campà A, Álvarez-Zallo N, et al. Validity and reproducibility of a semi-quantitative Food Frequency Questionnaire in Spanish preschoolers: The SENDO project. *Nutr Hosp* 2020;37(4):672-84.
16. Moreiras O, Carballo Á, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos (Food Composition Tables). 9th ed. Pirámide, editor. Madrid; 2005.
17. Selfnutritiondata [Internet] [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://nutritiondata.self.com/>
18. Spanish Food Composition Database. Spanish Agency for Consumer Affairs, Food Safety and Nutrition [Internet] [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://www.bedca.net/>
19. Romanos-Nanclares A, Zazpe I, Santiago S, Marín L, Rico-Campà A, Martín-Calvo N. Influence of Parental Healthy-Eating Attitudes and Nutritional Knowledge on Nutritional Adequacy and Diet Quality among Preschoolers: The SENDO Project. *Nutrients* 2018;10(12):1875. DOI: 10.3390/nu10121875
20. van Ansem WJC, Schrijvers CTM, Rodenburg G, van de Mheen D. Maternal educational level and children's healthy eating behaviour: Role of the home food environment (cross-sectional results from the INPACT study). *Int J Behav Nutr Phys Act* 2014;11(1):1-12. DOI: 10.1186/s12966-014-0113-0
21. Vaitkevičiūtė J, Petruskienė A. The Associations between Body Mass Index of Seven- and Eight-Year-Old Children, Dietary Behaviour and Nutrition-Related Parenting Practices. *Medicina (Buenos Aires)* 2019;55(1):24. DOI: 10.3390/medicina55010024
22. Vaquerá E, Jones R, Klose PM, Klose MM. Unhealthy weight among children in Spain and the role of the home environment. *BMC Res Notes* 2018;11:1-8. DOI: 10.1186/s13104-018-3665-2
23. Brug J, van Stralen MM, Te Velde SJ, Chinapaw MJM, De Bourdeaudhuij I, Lien N, et al. Differences in weight status and energy-balance related behaviors among schoolchildren across Europe: the ENERGY-project. *PLoS One* 2012;7(4):15-26. DOI: 10.1371/journal.pone.0034742
24. Smetanina N, Albaviciute E, Babinska V, Karinauskienė L, Albertsson-wiklund K. Prevalence of overweight / obesity in relation to dietary habits and lifestyle among 7 – 17 years old children and adolescents in Lithuania. *BMC Public Health* 2015;15:1-9. DOI: 10.1186/s12889-015-2340-y
25. Eng S, Wagstaff DA, Kranz S. Eating late in the evening is associated with childhood obesity in some age groups but not in all children: The relationship between time of consumption and body weight status in U.S. children. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2009;6:1-8.
26. Au N, Marsden G, Mortimer D, Lorgelly PK. The cost-effectiveness of shopping to a predetermined grocery list to reduce overweight and obesity. *Nutr Diabetes* 2013;3:3-7. DOI: 10.1038/nutd.2013.18
27. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans. 2015 – 2020 Dietary Guidelines for Americans (8th edition); 2015.
28. Royo-Bordonada MA, Gorgojo L, Martín-Moreno JM, Garcés C, Rodríguez-Artalejo F, Benavente M, et al. Spanish children's diet: Compliance with nutrient and food intake guidelines. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(8):930-9. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601627
29. López-Sobaler AM, Aparicio A, Rubio J, Marcos V, Sanchidrián R, Santos S, et al. Adequacy of usual macronutrient intake and macronutrient distribution in children and adolescents in Spain: A National Dietary Survey on the Child and Adolescent Population, ENALIA 2013–2014. *Eur J Nutr* 2019;58(2):705-19. DOI: 10.1007/s00394-018-1676-3
30. Martín-Calvo N, Martínez-González MÁ. Controversy and debate: Memory-Based Methods Paper 4 [Internet]. Vol. 104, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier USA; 2018 [cited 2021 Mar 24]. p. 136-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121377/>. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2018.08.004
31. Martín-Calvo N, Martínez-González MÁ. Controversy and debate: Memory-Based Dietary Assessment Methods Paper 2 [Internet]. Vol. 104, *Journal of Clinical Epidemiology*. Elsevier USA; 2018 [cited 2021 Mar 24]. p. 125-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30121376/>. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2018.08.005
32. Vereecken C, Covents M, Huybrechts I, Kelly C, Maes L. Changes in children's food group intake from age 3 to 7 years: Comparison of a FFQ with an online food record. *Br J Nutr* 2014;112(2):269-76. DOI: 10.1017/S0007114514000762
33. Suggs LS, Della Bella S, Rangelov N, Marques-Vidal P. Is it better at home with my family? The effects of people and place on children's eating behavior. *Appetite* 2018;121:111-8. DOI: 10.1016/j.appet.2017.11.002
34. Manuel J, Villares M, Pipaón MS De, Sanz ÁC, José J, Martín D, et al. Study on the nutritional status and feeding habits in school-children in Madrid City (Spain) during the economic crisis. *Nutr Hosp* 2018;35(5):1054-8. DOI: 10.20960/nh.1824
35. Ebenerger V, Marques-Vidal P, Barral J, Kriemler S, Puder JJ, Nydegger A. Eating habits of preschool children with high migrant status in Switzerland according to a new food frequency questionnaire. *Nutr Res* 2010;30(2):104-9. DOI: 10.1016/j.nutres.2010.01.006
36. Monteagudo C, Palacín-Arce A, Bibiloni MDM, Pons A, Tur JA, Olea-Serrano F, et al. Proposal for a Breakfast Quality Index (BQI) for children and adolescents. *Public Health Nutr* 2013;16(4):639-44. DOI: 10.1017/S1368980012003175
37. Ruiz E, Valero T, Rodríguez P, Díaz-Roncero A, Gómez A, Ávila JM, et al. Estado de situación sobre el desayuno en España. Fundación Española de la Nutrición; 2018.
38. Estudio ALADINO 2019. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición [Internet] [cited 2021 Mar 25]. Available from: [https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino\\_2019.htm](https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/detalle/aladino_2019.htm)
39. García Blanco L, Ciriza Barea E, Moreno-Galarraga L, Martín-Calvo N. Why is the representativeness of the sample not always important? Vol. 88, *Anales de Pediatría*. Elsevier Doyma; 2018. p. 361-2. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.12.001
40. Lundahl A, Kidwell KM, Nelson TD. Parental Underestimates of Child Weight: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133(3):e689-703. DOI: 10.1542/peds.2013-2690
41. Moreno-Galarraga L, Álvarez-Zallo N, Oliver-Olid A, Miranda-Ferreiro G, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N. Parent-reported birth information: birth weight, birth length and gestational age. Validation study in the SENDO project. *Gac Sanit* 2021;35(3):224-9. DOI: 10.1016/j.gaceta.2019.08.012
42. Andrade L, Zazpe I, Santiago S, Carlos S, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. Ten-Year Changes in Healthy Eating Attitudes in the SUN Cohort. *J Am Coll Nutr* 2017;36(5):319-29. DOI: 10.1080/07315724.2016.1278566
43. Zazpe I, Bes-Rastrollo M, Ruiz-Canela M, Sánchez-Villegas A, Serrano-Martínez M, Martínez-González MA. A brief assessment of eating habits and weight gain in a Mediterranean cohort. *Br J Nutr* [Internet] 2011 [cited 2021 Mar 24];105(6):765-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21138604/>. DOI: 10.1017/S0007114510004149
44. Santiago S, Zazpe I, Gea A, de la Rosa PA, Ruiz-Canela M, Martínez-González MA. Healthy-eating attitudes and the incidence of cardiovascular disease: the SUN cohort. *Int J Food Sci Nutr* 2017;68(5):595-604. DOI: 10.1080/09637486.2016.1265100



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### One-anastomosis gastric bypass in patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> and diabetes mellitus type 2

*Bypass gástrico de una sola anastomosis en pacientes con IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> y diabetes mellitus de tipo 2*

Raúl Vázquez Pelcastre, Daisy Carolina Zenteno Martínez, Juan Carlos Arana Reyes, Wilberth Raúl Méndez Vivas, Emma Viridiana Ríos Ayala, and David Barney Briseño

*Instituto de Laparoscopia Avanzada del Sureste (INLAPSUR). Mérida, Yucatán. México*

#### Abstract

**Introduction:** type-2 diabetes mellitus (DM2) is a major health problem, as it leads to increased morbidity and mortality. Metabolic surgery has shown good results in glycemic control; however, its use has not become popular.

**Objectives:** to evaluate DM2 remission, as well as changes in body mass index (BMI), in overweight diabetic patients after undergoing metabolic surgery.

**Methods:** a retrospective review was carried out of all patients with DM2 and BMI between 25 and 29.9 kg/m<sup>2</sup> who underwent laparoscopic one-anastomosis gastric bypass (OAGB) as metabolic procedure between 2016 and 2019.

**Results:** a total of 15 patients were included with a mean age of  $46.6 \pm 11.25$  years. Mean BMI was  $28.41 \pm 0.94$  kg/m<sup>2</sup>. Average duration was  $5.4 \pm 2.79$  years, and presurgical fasting glucose was  $288.53 \pm 65.22$  mg/dL. Preoperative glycated hemoglobin (HbA1c) was  $9.58 \pm 1.66$  %. Two years after surgery HbA1c was  $5.21 \pm 0.26$  %. The remission rate of DM2 was 100 %. All patients maintained a normal BMI range.

**Conclusions:** OAGB is a valid alternative for complete DM2 remission no matter if it is not accompanied by some degree of obesity, since in this case the length of the biliopancreatic limb and common channel is modified to make a less malabsorptive procedure.

#### Resumen

**Introducción:** la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) es un gran problema de salud ya que conlleva un aumento de la morbilidad y la mortalidad. La cirugía metabólica ha demostrado tener buenos resultados en el control glucémico; sin embargo, su uso no se ha popularizado.

**Objetivos:** evaluar la remisión de la DM2, así como los cambios en el índice de masa corporal (IMC), en pacientes diabéticos con sobrepeso después de realizarse una cirugía metabólica.

**Métodos:** se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes con DM2 e IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup> que fueron sometidos a bypass gástrico de una sola anastomosis (BAGUA) laparoscópico como procedimiento metabólico entre 2016 y 2019.

**Resultados:** se incluyó un total de 15 pacientes con una edad media de  $46,6 \pm 11,25$  años. El IMC medio fue de  $28,41 \pm 0,94$  kg/m<sup>2</sup>. La media de evolución fue de  $5,4 \pm 2,79$  años y la glucosa en ayunas prequirúrgica de  $288,53 \pm 65,22$  mg/dL. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) preoperatoria fue del  $9,58 \pm 1,66$  %. A los 2 años después de la cirugía, la HbA1c fue del  $5,21 \pm 0,26$  %. La tasa de remisión de la DM2 fue del 100 %. Todos los pacientes se mantuvieron en un rango normal de IMC.

**Conclusiones:** el BAGUA es una alternativa eficaz para la remisión completa de la DM2 sin importar que no se acompañe de algún grado de obesidad, ya que en este caso se modifica la longitud del asa biliopancreática y el canal común para hacer un procedimiento menos malabsortivo.

#### Palabras clave:

Bypass gástrico de una sola anastomosis. Cirugía metabólica. Diabetes mellitus de tipo 2. Sobre peso.

Received: 26/01/2021 • Accepted: 03/05/2021

*Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.*

Vázquez Pelcastre R, Zenteno Martínez DC, Arana Reyes JC, Méndez Vivas WR, Ríos Ayala EV, Barney Briseño D. One-anastomosis gastric bypass in patients with BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> and diabetes mellitus type 2. Nutr Hosp 2021;38(5):971-977

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03545>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Daisy Carolina Zenteno Martínez. Instituto de Laparoscopia Avanzada del Sureste (INLAPSUR). Calle 15, nº 501. Colonia Altavista. 97130 Mérida, Yucatán. México  
e-mail: daisyzenteno@gmail.com

## INTRODUCTION

Approximately 1 out of 11 adults worldwide have diabetes *mellitus*, with 90 % of cases corresponding to diabetes *mellitus* type 2 (DM2) (1). This incidence has increased by 4.8 % annually between 2002 and 2012 (2). The beginning of diabetes *mellitus* often occurs within years before diagnosis; worldwide, it was estimated that 45.8 % (or 174.8 million) of DM2 cases in adults were undiagnosed (3). Approximately 12 % of global health expenditure was estimated to be devoted to diabetes in 2015 (4). Besides genetics, obesity is probably the most important trigger factor for DM2. The "Milan Declaration 2015" by the European Association for the Study of Obesity (EASO) has defined obesity as a "progressive disease" that has its onset in being overweight, and has declared it to be the main "gateway" to many other diseases such as most non-communicable diseases (NCDs). The central role of obesity in diabetes, hyperlipidemia, and hypertension is recognized, with the consequence of increased cardiovascular morbidity and mortality (5).

It has been shown that body weight itself is a poor measure of corporal body fat. Almost 100 % of people with body mass index (BMI) > 30 kg/m<sup>2</sup> have a high percentage of fat, just like a third of people with normal weight (6). BMI is a diagnostic parameter for obesity but does not reflect fat content, since people vary in their musculature and degree of sarcopenia, which increases or decreases their weight thus altering the fat-muscle ratio (5,7).

However, even if BMI was a perfect measure of body fat content, the limits for defining obesity and the selection criteria for bariatric or metabolic surgery are completely arbitrary. On the other hand, the distribution of body fat is important since visceral fat confers cardiometabolic risk and gynecoid fat even has a cardiovascular protective effect. Ectopic fat (liver, pericardiac, intramuscular) also confers metabolic risk and, in addition, the inflammatory state of adipose tissue is associated with insulin resistance (7).

The goal of DM2 treatment is to achieve glycemic objectives individually according to life expectancy and patient preferences.

Most of the patients with diabetes have complicated glycemic control that worsens over time. Increasing the dose of an existing oral agent is generally the first step for maintaining control but results are limited. Therefore, patients often require the addition of 1 or more oral agents, some of which — as we know — increase the baseline weight of patients (8).

In 2007 the delegates at the 1<sup>st</sup> Diabetes Surgery Summit (DSS-I), an international consensus conference, reviewed the available clinical and mechanistic evidence and recommended expanding the use and study of gastrointestinal surgery to treat diabetes, even in individuals with only mild obesity. In the ensuing years, the concept of "metabolic surgery" or "diabetes surgery" has become widely recognized in academic circles, and accordingly, most major worldwide bariatric surgery societies have changed their names to include the word "metabolic" (9).

There is an increase of references in the literature that justifies the inclusion of metabolic surgery in the treatment algorithms for patients with obesity and DM2. These techniques have traditionally been known as "bariatric surgery," which denotes surgical procedures meant to induce weight loss (10). However, several

studies have demonstrated that these techniques improve metabolic derangements independently of weight loss. These surgical procedures alter the gastrointestinal hormones that play an important role in glucose homeostasis (11).

Metabolic surgery is a vastly underutilized tool for the treatment and/or cure of DM2, which has led to recognize the need to inform diabetes care providers about the benefits and limitations of metabolic surgery. The 2<sup>nd</sup> Diabetes Surgery Summit (DSS-II) was convened in collaboration with six leading international diabetes organizations: the American Diabetes Association, International Diabetes Federation, Chinese Diabetes Society, Diabetes India, European Association for the Study of Diabetes, and Diabetes UK. The overarching aim of this consensus conference was to review the available evidence and to develop global recommendations that integrate medical and surgical therapies in a rational treatment algorithm for DM2 (9).

Recent efforts have expanded the indications of metabolic surgery. It is reflected in the DSS-II, which includes patients with a BMI of 30.0 to 34.9 kg/m<sup>2</sup> with uncontrolled DM2 despite optimal pharmacological treatment. The BMI threshold is reduced by 2.5 kg/m<sup>2</sup> for Asian patients because they typically have more visceral fat compared to Caucasians with diabetes and the same BMI (9,11).

One-anastomosis gastric bypass (OAGB) is recognized by the IFSO (International Federation of Obesity Surgery and Metabolic Disorders) as a bariatric/metabolic procedure not to be considered for research; however, it is not recommended in diabetic non-obese patients or for patients with class-1 obesity (12), since in the DSS-II the only four accepted surgical approaches for weight loss and DM2 remission are: biliopancreatic diversion, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), vertical sleeve gastrectomy, and adjustable gastric band. These are listed by gradient from highest to lowest in terms of efficacy, and inversely proportional to the comparative safety of these procedures (9).

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective review was carried out between 2016 and 2019 of all patients with DM2, BMI between 25 and 29.9 kg/m<sup>2</sup>, and serum C-peptide level higher than 1 ng/dL who underwent laparoscopic one-anastomosis gastric bypass (OAGB) as metabolic procedure. A modification of the original technique of Dr. Miguel Ángel Carbajo Caballero was made by performing the anastomosis with a ratio of 20/80 of the total length of the small intestine.

All patients had a 24-month follow-up, with measurements of fasting serum glucose, HbA1c, and BMI at 3, 6, 12, and 24 months after surgery. All cases were operated upon by a single bariatric surgeon in the same private institution.

The series did not include revision surgery cases; patients who had already lost weight but without DM2 remission with another surgical technique, and patients with gastroesophageal reflux documented by upper gastrointestinal endoscopy were also excluded, as well as patients with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, prior gastric surgery, inflammatory bowel disease, major psychiatric disorders, and alcohol or drug abuse.

**Table I.** Type-2 diabetes mellitus remission criteria

	<b>SEEN-SECO-SEEDO-SED (2013)</b>	<b>ADA (2009)</b>
Complete remission (for 12 months)	HbA1c < 6.5 % Blood glucose < 100 mg/dL Without antidiabetic drugs	HbA1c < 6 % Blood glucose < 100 mg/dL Without antidiabetic drugs
Partial remission (for 12 months)	HbA1c < 6.5 % Blood glucose = 100-125 mg/dL Without antidiabetic drugs	HbA1c < 6.5 % Blood glucose = 100-125 mg/dL Without antidiabetic drugs
Improvement	HbA1c < 7 %	
Prolonged remission	At least 5 years of complete remission	At least 5 years of complete remission

SECO: Spanish Society of Obesity Surgery; SED: Spanish Diabetes Society; SEEDO: Spanish Society for the Study of Obesity; SEEN: Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. ADA: American Diabetes Association; HbA1c: glycosylated hemoglobin.

Continuous variables were expressed as means. All patients included were informed of the risks and benefits of the procedure, and underwent surgery after signing an informed consent.

Surgical technique: 6 trocars were used for the procedure — a 10-mm one for the optical port, two 12-mm trocars for the staplers, and three 5-mm trocars for the liver retractor and the first assistant.

The first step of the procedure was to identify the ligament of Treitz in order to measure total intestine length and choose the anastomosis loop site. Then the stomach's angle of His was released by sectioning the phrenoesophageal ligament.

Afterwards, with an ultrasonic device, the blood vessels of the lesser curvature of the stomach were sectioned below the incisura angularis to gain access to the lesser sac and the posterior aspect of the stomach. Subsequently, the stomach was horizontally sectioned with a stapler (Endo GIA™ Roticulator Tri-staple 45 mm-3.5 mm; COVIDIEN) and a 36-Fr orogastric tube was positioned in the stomach for calibration.

In the posterior plane of the stomach gastro-pancreatic adhesions were released prior to the vertical section of the stomach up to the angle of His.

Therefore, a large gastric pouch was achieved, approximately 18 to 20 cm in length, which was well vascularized.

The previously measured intestine was mobilized in the antecolic and antegastric positions to suture the gastric reservoir to the intestine, which is known in the OAGB technique as an anti-reflux mechanism. The lengths of the excluded biliopancreatic loop and the common loop were measured with a 20/80 ratio, respectively. The jejunal loop was attached for a length of 10 cm to the staple line of the gastric pouch. Enterotomy and gastrotomy procedures were performed with an ultrasonic device of 3 to 4 mm, and 80-90 % of the stapler was inserted (Endo GIA™ Roticulator Tri-staple 45 mm 3.5mm; COVIDIEN) to create a side-to-side gastro-jejunal anastomosis 3.5-4 cm in length.

The anterior plane of the anastomosis was closed using separate stiches with No. 2-0 monocryl suture. The biliopancreatic loop was sutured in the ascending position of the excluded stomach. A pneumatic test was performed on the anastomosis with methylene blue to rule out leakage. A closed drain was placed for 48 hours.

Postoperative evolution: a contrast-enhanced radiographic control study of the gastrointestinal tract was performed in all patients

at 24 hours to confirm the absence of leakage or anastomotic stenosis. In all cases, the patients had a liquid diet in the first week, then progressed to a semi-liquid diet during the second week; in the following three weeks a semi-solid diet was consumed, and at the sixth week a diet consisting of solids was started. Every step under careful monitoring.

Insulin doses and oral hypoglycemic agents were systematically modified according to requirements, adjusted to pre- and post-prandial glucose levels for each individual patient.

During follow-up visits at 1 week, 3, 6, 12, and 24 months after surgery, weight, BMI, fasting serum glucose, and HbA1c levels were measured, along with interrogation about the use of insulin and oral hypoglycemic agents to allow pertinent modifications.

Patients were evaluated with various consensus criteria to determine DM2 remission. The most commonly used criteria are those issued by the Spanish Society of Obesity Surgery (SECO), the Spanish Diabetes Society (SED), the Spanish Society for the Study of Obesity (SEEDO), the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) in 2013, and the American Diabetes Association (ADA) in 2009. Complete disease remission was considered when HbA1c < 6.5 % or HbA1c < 6 %, respectively, at 12 months after surgery and without pharmaceutical treatment (13) (Table I).

## RESULTS

A total of 15 patients were included, 8 women (53.33 %) and 7 men (46.6 %), with a mean age of 46.6 ± 11.25 years.

Mean preoperative weight was 82.26 ± 10.95 kg and BMI was 28.41 ± 0.94 kg/m<sup>2</sup>; the lowest BMI was 26.4 kg/m<sup>2</sup>.

One hundred percent of the patients had been diagnosed with DM2 for a mean duration of 5.4 ± 2.79 years, and a mean time under insulin treatment of 2.6 years.

Preoperative C-peptide serum levels had a mean of 3.14 ± 0.71 ng/mL. Mean presurgical fasting glucose levels were 288.53 ± 65.22 mg/dL, and mean preoperative HbA1c was 9.58 ± 1.66 % (Table II).

Fasting glucose decreased after the first postoperative week with a mean of 141.2 ± 46, and then 101.13 ± 22.14 within the first month (Table III). After 2 years of surgery mean BMI was

**Table II.** Preoperative clinical and biochemical characteristics

Variables	Average
Age (years)	46.6 ± 11.25 (23-63)
Gender (F/M)	8/7
Weight (kilograms)	82.26 ± 10.95
Height (centimeters)	169 ± 10
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.41 ± 0.94
Fasting blood glucose (mg/dL)	280.53 ± 65.22
HbA1c (%)	9.58 ± 1.66
Duration of disease (years)	5.4 ± 2.79
Use of insuline (years)	2.6
C-peptide (ng/dL)	3.14 ± 0.71

**Table III.** Mean fasting serum glucose in the preoperative period, and at 1 week and 1 month after surgery

	Fasting blood glucose (mg/dL)
Preoperative	288.53 ± 65.22
1 week	141.2 ± 46.00
1 month	101.13 ± 22.14

21.8 ± 0.89 kg/m<sup>2</sup> and HbA1c was 5.21 ± 0.26 %. Remission rate for DM2 was 100 %. All patients maintained a normal BMI range (Table IV).

## DISCUSSION

Epidemiological data confirm the value of early weight loss in DM2. In a study by Lean et al., an increase in survival from 3 to 4 months, weight loss of 10 kg, was associated with a restoration of life expectancy by 35% (14). A planned moderate weight loss of around 10 kg was able to reduce mortality in diabetics by around 25 % in a study by Williamson (15).

Bariatric/metabolic surgery improves control of DM2 through both weight-dependent and weight-independent mechanisms (16).

The gastrointestinal tract is an important contributor to normal glucose homeostasis, and mounting evidence, especially over the past decade, has demonstrated the benefits of bariatric/metabolic surgery to treat and prevent DM2. Some operations engage mechanisms that improve glucose homeostasis independently of weight loss, such as changes in gut hormones, bile acid metabolism, microbiota, and/or intestinal glucose metabolism. In this way sustained favorable effects on blood glucose are achieved for up to 20 years in an observational study, although benefits can decrease over time, with or without weight regain (9).

A striking feature of bariatric/metabolic surgery is the rapid improvement in glycemic control. It is known that many patients with insulin medication prior to surgery will not require it at the time of discharge (16).

The benefits of surgery go beyond the secretion of incretins, and there are other factors that also influence blood glucose improvement regardless of weight loss. The incretin effect or theory of the distal intestine is the mechanism of action of the best known metabolic surgery; it is postulated that the rapid arrival of poorly digested foods to the distal intestine promotes an increase in the secretion of intestinal hormones called incretins, such as GLP-1, which increases insulin secretion and decreases insulin resistance. Over the years it was seen that the incretin effect is only a link in the resolution of the disease. Another explanation is given by the so called theory of the proximal intestine, which is based on a contrary affirmation with the existence of anti-incretin, suggesting the existence of some peptide with an antagonistic effect on incretins; these peptides X are generated in the duodenum. Therefore, an overproduction of anti-incretin could stimulate the factors that cause DM2 and, for this reason, duodenal exclusion techniques for controlling the anti-incretin effect explain the improvement in blood glucose; however, such molecules or peptides have not been identified yet.

The bile is also important for glucose regulation. The alteration of the intestinal flow that derivative techniques provide changes the normal circulation of bile and therefore modifies the reabsorption of bile acids, increasing serum bile acids in the circulation. They suppress the expression of multiple genes involved in hepatic gluconeogenesis, and consequently result in low glucose levels; on the other hand, serum bile acids induce the secretion of incretins directly in the distal intestine.

Bile is not only relevant because of the content of bile acids but also of sodium, since glucose needs sodium to enter the

**Table IV.** Preoperative anthropometric and biochemical parameters, with follow-up at 3, 6, 12, and 24 months after surgery

Variables	Preoperative	3-month follow-up	6-month follow-up	12-month follow-up	24-month follow-up
Fasting blood glucose (mg/dL)	288.53 ± 65.22	91.8 ± 10.73	90.6 ± 10.47	87.2 ± 7.27	94 ± 6.66
HbA1c (%)	9.58 ± 1.64	6.04 ± 0.78	5.48 ± 0.34	5.03 ± 0.38	5.21 ± 0.26
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.39 ± 0.93	23.25 ± 0.91	22.15 ± 0.87	21.40 ± 0.93	21.81 ± 0.89
Use of insuline	73.3 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Use of oral antidiabetic drug	26.6 %	0 %	0 %	0 %	0 %
DM2 remission	-	-	-	100 %	100 %

enterocyte and, when the anatomy is modified by a gastric bypass, biliary sodium flow is excluded from a part of intestinal transit, and therefore a decrease in glucose absorption results.

The microbiota also contributes to metabolic control. There is a hypothesis that if a person is fed a fat-rich diet, the proportion of endotoxin-producing bacteria may increase, generating a chronic inflammatory state that induces insulin resistance. When this type of diet is changed after a bariatric procedure, these endotoxins decrease and so does resistance to insulin (17).

The small intestine also contributes to glucose synthesis through a process called intestinal gluconeogenesis. This mechanism involves glucose -6-phosphate synthetase (G6P-ASA) and carbokinase phosphoenolpyruvate (PEPCK), enzymes that are at high concentrations in the liver but not in the normal small intestine; however, after a gastrointestinal surgical rearrangement, a marked elevation of both enzymes has been observed in jejunal and ileal segments. The release of intestinal glucose to portal circulation can be interpreted in hepatic receptors such as glucose from food, thus altering regulatory signals of liver glycogenesis (18).

Intestinal adaptation in patients who underwent gastric bypass presents as hyperplasia and hypertrophy of the intestinal mucosa, but having a caloric deficit a compensatory mechanism is activated that consists of a restructuring of glucose conveyors by means of conveyor GLUT-1 that are normally not found in the intestine; however, their expression increases in these patients leading intestinal cells, for their maintenance, to remove glucose from the circulation through these passive conveyors that do not require energy. In this way a decrease occurs in glycemia (18,19).

Clinical trials reveal that bariatric surgery induces the remission of diabetes in 33-90 % of patients at one year after treatment, compared with 0-39 % of those receiving medical treatment. Remission rates may decrease over time but still remain higher in surgically treated patients (16).

Currently, only 1 % of the patients who meet the criteria for metabolic surgery actually undergo surgery. Metabolic surgery is a vastly underutilized tool for the treatment and/or cure of DM2. This unfortunate fact may be due to the misconception that metabolic surgery is associated with increased rates of postoperative complications. However, it has been shown that the morbidity and mortality associated with metabolic surgery has experienced a constant decline due to the widespread application of minimally invasive techniques and the formalization of national quality programs (10).

The DSS II delegates identified that there are areas for future research related to metabolic surgery, such as the development and evaluation of criteria for surgery that are more appropriate than BMI alone in people with DM2 (9).

Also, this may determine which operation is the optimal option for each individual patient. Currently, the DSS II only proposes 4 procedures for metabolic surgery: laparoscopic adjustable gastric banding, Roux-en-Y gastric bypass, vertical sleeve gastrectomy, and biliopancreatic diversion (9). However, more recently IFSO recognizes OAGB as a bariatric/metabolic procedure (12). Studies have reported data over the very long term (> 5 years) about the treatment of DM2 and recurrence of disease after OAGB. A study confirmed that OAGB is a powerful and durable therapy for the

treatment of DM2 — the DM2 control rate was 76.1 % short-term, and 64.2 % long-term (20).

Several studies have shown similar or even higher weight loss, and resolution of obesity-related comorbidities with OAGB as compared to RYGB, but there are few comparative studies of these 2 procedures long-term. In a retrospective study with a 5-year follow-up the resolution rates for DM2 (79 %), systemic arterial hypertension (56 %), obstructive sleep apnea (> 90 %), and dyslipidemia (56 %) were higher in the OAGB group (21).

In a comparative study between OAGB and Roux-en-Y banded gastric bypass (BGBP), the resolution of DM2 at 5 years was 79.16 % and 71.42 % in the OAGB and BGBP groups, respectively, which demonstrates the good results of OAGB in the long term (22).

OAGB-MGB and RYGB comparative studies are understandably rare. To date, WJ Lee and M. Robert have published only two RCTs. At present, in most centers there is no authentic intra-institutional approach adapted to bariatric surgery, so a single-institution study compared a large number of patients for a short period of treatment with these two highly effective surgical procedures. They found that partial or total remission of individual comorbidities for both procedures was between 79.55 % and 100.00 % without any important changes at 1, 2, and 3 years (23).

In the study conducted in 415 patients who were included in the database of the European Council of Accreditation of Excellence Centers for Bariatric Surgery (EAC-BS), and who underwent OAGB, 79 patients were selected with altered glycemic levels in the preoperative blood sample, 47 pre-diabetic patients and 32 diabetics. Presurgical BMI was 42.73 kg/m<sup>2</sup> in prediabetics and 43.19 kg/m<sup>2</sup> in diabetics.

The conclusions of this study showed that OAGB was an effective surgical technique for weight loss in prediabetic and diabetic patients after one year of follow-up.

Blood glucose is normalized in prediabetic patients since 100 % solve their prediabetic state within the first month after surgery. In the diabetic group, in the 3<sup>rd</sup> month after surgery diabetes had resolved in all evaluated patients, with normal levels of blood glucose and HbA1c, and total absence of medications.

The best results in both weight loss and blood glucose levels were observed in the prediabetic patients, which is suggested to anticipate the damage that obesity and associated comorbidities cause over time, hence supporting bariatric surgery as soon as possible (24).

Numerous studies have already been published using the Roux-en-Y gastric bypass technique in patients with BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>. This surgical technique has shown good results and its safety has been demonstrated in mildly obese patients (25); however, in our series we performed one-anastomosis gastric bypass with adequate results in terms of DM2 remission without increasing risks or complications. One-anastomosis gastric bypass (OAGB) has multiple advantages over conventional Roux-en-Y gastric bypass since the alimentary loop is eliminated and therefore the second anastomosis is suppressed. The internal hernias and potential complications related to the jejunoo-jejunal anastomosis disappear, the direct endoscopic access to the only anastomosis between the stomach and intestine is maintained, and fistula

formation and leak rates are much lower due to a greater blood supply to the gastric reservoir and the fact that neither the intestine nor the mesentery are divided, so that the blood supply to the anastomosis remains at its possible maximum (26).

OAGB is superior to RYGB as a solution for insufficient weight loss and weight regain after failed restrictive surgery, providing more weight loss and a lower early complications rate (27).

Although one-anastomosis gastric bypass is not recognized by the DSS-II in the diabetes *mellitus* type 2 treatment algorithm, there is evidence supported by IFSO of its effectiveness versus other procedures (12).

The Declaration of the IFSO Consensus Conference (International Federation of Obesity Surgery and Metabolic Disorders) on One-Anastomosis Gastric Bypass (OAGB-MGB) considered OAGB-MGB suitable for patients with a BMI of 25-30 kg/m<sup>2</sup> and diabetes; however, Delphi studies, by their nature, are not designed to measure truth but the degree of consensus between different opinions, so their results are considered level-IV evidence (28).

There are only two series with non-obese patients in whom OAGB technique was used. In the first series García Caballero performed a gastric pouch twice the size that is normally performed for a patient with obesity; on the other hand, the anastomosis was at 100 cm from the Treitz ligament, without measuring the entire intestine (29). In the second series, published by Kim Z, a vertical gastric reservoir of 150-180 cc was formed, and the distance from the anastomosis was 200 cm (30). In our series the size of the gastric reservoir was exactly as described in the original technique by Dr. Miguel Ángel Carbajo (31). We modified the distance to which the anastomosis would be placed by measuring the entire intestine, and then a 20/80 ratio was determined for the excluded biliopancreatic loop and common loop, respectively.

In the series by García Caballero mean age was 63 years (29). In Kim's study the sample was younger with a mean age of 46.9 years (30), similar to our population (mean age, 46.6 years). This is relevant since young age is one of the positive predictors for good outcomes. Another difference found between the series by García Caballero (29), Kim (30), and our team is mean DM2 duration which was reported as 16.9 years, 6.6 years, and 5.4 years, respectively, this being another factor that influences the results of metabolic surgery. Another important parameter to consider is mean C-peptide levels — García Caballero (29) reported 1.65 ng/dL (29), Kim 2.78 ng/dL (30), and our team 3.14 ng/dL.

Mean preoperative BMI in the series by García Caballero was 26.9 kg/m<sup>2</sup> (29), in the series by Kim 27.2 kg/m<sup>2</sup> (30), and in ours 28.41 kg/m<sup>2</sup>, which is closer to grade-I obesity. Regarding metabolic parameters, García Caballero reported a decrease in fasting glycemia from 203 mg/dL preoperatively to 100 mg/dL at 6 months postoperatively. HbA1c decreased from 8.3 % preoperatively to 6.6 % at 6 months.

Kim reported a preoperative fasting glucose of 222 mg/dL, and then 144 mg/dL at 6 months postoperatively, with HbA1c going down from 9.7 % to 6.7 % pre- and post-operatively at 6 months, respectively (30).

In our series, mean preoperative fasting glycemia was 288 mg/dL, and 90 mg/dL at 6 months postoperatively; HbA1c diminished

from 9.58 % to 5.48 % pre- and post-operatively at 6 months, respectively. Up to this point the improvement seen in our study was greater since fasting blood glucose levels diminished almost twice as much when compared to the above series, probably because of the distance at which the anastomosis was placed, and the 20/80 ratio proposed in our study. In addition, we continued follow-up to 12 and 24 months, obtaining fast blood glucose levels of 87 mg/dL and 94 mg/dL, respectively, and HbA1c of 5.03 % and 5.21 %, respectively. According to these data, our patients are in complete remission for DM2, both according to the criteria established by the European Associations in 2013 (SEEN, SECO, SEEDO, SED), and the ADA in 2009 (13).

There are other studies where one-anastomosis gastric bypass was used but in patients with BMI < 35 kg/m<sup>2</sup>. Navarrete reported a series of 16 patients with a mean age of 42.9 years (32). It was more similar to our series with a mean age of 46.6 years. Mean BMI was 32.2 kg/m<sup>2</sup>, and in our case was 28.41 kg/m<sup>2</sup>. Navarrete's series reported a fasting blood glucose of 193.6 mg/dL with a decrease to 78.8 mg/dL postoperatively at 12 months (32). In our series, fasting blood glucose decreased from 288 mg/dL preoperatively to 87 mg/dL at 12 months; on the other hand, Navarrete's HbA1c was 8.4 % pre-operatively and 6.1 % postoperatively at 12 months (32), and ours was 9.58 % and then 5.03 % at 12 months. At this point, both series present complete DM2 remission in terms of the SEEN, SECO, SEEDO, SED criteria established in 2013 (13). In Navarrete's series (32) no levels of C-peptide were reported, nor was the evolution time of DM2. Regarding the surgical technique, they performed a gastric pouch, as we did, with the original technique of Dr. Miguel Ángel Carbajo (31), but they performed the anastomosis at 150 cm from the Treitz ligament without considering the entire intestine (32) whereas we used the 20/80 ratio as previously commented.

It is possible to corroborate with these results what has already been reported in the literature regarding the best postoperative results of metabolic surgery, which is more effective the younger the patients are, the shorter disease duration is, and the better the pancreatic reserve.

None of the series of non-obese diabetic patients or of patients with obesity grade 1 have a follow-up longer than 1 year.

Our series has a 2-year follow-up, where it can be observed that the levels of fasting glucose and HbA1c still remain within normal ranges but begin to increase, so it would be advisable to have a long-term follow-up of these patients to corroborate whether the distance at which we performed the anastomosis is adequate, since it should be taken into account that DM2 and obesity are chronic diseases, and long-term control in younger patients may require an adjustment of the intestinal loop with a 30/70 or 35/65 ratio for the biliopancreatic and common loop, respectively.

## CONCLUSIONS

The treatment of DM2 is far from being effective using a medical therapy and lifestyle modifications approach alone, and metabolic surgery is a tool that significantly improves morbidity and mortality in these patients.

OAGB is a bariatric/metabolic procedure accepted by the international scientific community, and currently represents the third most commonly performed bariatric surgical technique in the world, maintaining a different metabolic profile, much higher than that of RYGB, as has been demonstrated in multiple comparative studies, so we consider that the societies and federations responsible for promoting a DM2 treatment algorithm should consider this procedure too.

On the other hand, the benefits of metabolic surgery should be used for patients without obesity, since being overweight indicates excess fat, a condition that can decrease with the procedure without causing any degree of malnutrition, since surgery can be carried out following an individualized approach, determining the site of the anastomosis depending on the entire small intestine of each patient. In this series we obtained complete DM2 remissions and all patients had a normal BMI at 12 and 24 months; however, longer-term studies are needed to establish which is the appropriate proportion for biliopancreatic and common handles, in which a remission of disease without weight loss greater than necessary is maintained.

## REFERENCES

1. Zheng Y, Ley S, Hu F. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88-98. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151
2. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, Divers J, Isom S, Dolan L, et al. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002–2012. *N Engl J Med* 2017;376:1419-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1610187
3. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):150-60. DOI: 10.1016/j.diabres.2013.11.001
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 7<sup>th</sup> Edition. Diabetes Atlas; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
5. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311(17):1778-86. DOI: 10.1001/jama.2014.3201
6. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36(2):286-94. DOI: 10.1038/ijo.2011.100
7. Hanson P, Barber TM. Should we use BMI as a selection criterion for bariatric surgery? *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 2019;14(4):221-3. DOI: 10.1080/17446651.2019.1618184
8. Vlijan S. Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 2019;171(9):ITC65-80. DOI: 10.7326/AITC201911050. Erratum in: *Ann Intern Med* 2020;172(10):708.
9. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KG, Zimmet PZ, et al. Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39(6):861-77. DOI: 10.2337/dc16-0236
10. Rachlin E, Galvani C. Metabolic Surgery as a Treatment Option for Type 2 Diabetes Mellitus: Surgical View. *Curr Diab Rep* 2018;18(11):113. DOI: 10.1007/s11892-018-1094-1
11. Hage MP, Safadi B, Salti I, Nasrallah M. Role of Gut-Related Peptides and Other Hormones in the Amelioration of Type 2 Diabetes after Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *ISRN Endocrinol* 2012;2012:504756. DOI: 10.5402/2012/504756
12. De Luca M, Tie T, Ooi G, Higa K, Himpens J, Carbajo MA, et al. Mini Gastric Bypass-One Anastomosis Gastric Bypass (MGB-OAGB)-IFSO Position Statement. *Obes Surg* 2018;28(5):1188-206. DOI: 10.1007/s11695-018-3182-3
13. Pereyra-García Castro FM, Oliva García JG, García Núñez MA, García Bray BF, Suárez Llanos JP, Moneva Arce ME, et al. Efficacy in type 2 diabetes mellitus remission in patients undergoing bariatric surgery. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66(1):56-61. DOI: 10.1016/j.endinu.2018.08.007
14. Eeg-Olofsson K, Cederholm J, Nilsson PM, Zethelius B, Nunez L, Gudbjörnsdóttir S, et al. Risk of cardiovascular disease and mortality in overweight and obese patients with type 2 diabetes: an observational study in 13,087 patients. *Diabetologia* 2009;52(1):65-73. DOI: 10.1007/s00125-008-1190-x
15. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23(10):1499-504. DOI: 10.2337/diacare.23.10.1499
16. Affinati AH, Esfandiari NH, Oral EA, Kraftson AT. Bariatric Surgery in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19(12):156. DOI: 10.1007/s11892-019-1269-4
17. Zubiaqui L, Vilallonga R, Ruiz-Tovar J, Torres A, Pattou F. Importance of the gastrointestinal tract in type 2 diabetes. Metabolic surgery is more than just incretin effect. *Cir Esp* 2018;96(9):537-45. DOI: 10.1016/j.ciresp.2018.09.004
18. Cavin JB, Bado A, Le Gall M. Intestinal Adaptations after Bariatric Surgery: Consequences on Glucose Homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 2017;28(5):354-64. DOI: 10.1016/j.tem.2017.01.002
19. Cavin JB, Voitellier E, Cluzeaud F, Kapel N, Marmuse JP, Chevallier JM, et al. Malabsorption and intestinal adaptation after one anastomosis gastric bypass compared with Roux-en-Y gastric bypass in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2016;311(3):G492-500. DOI: 10.1152/ajpgi.00197.2016
20. Soong TC, Lee MH, Lee WJ, Chen JC, Wu CC, Chun SC. One Anastomosis Gastric Bypass for the Treatment of Type 2 Diabetes: Long-Term Results and Recurrence. *Obes Surg* 2021;31(3):935-41. DOI: 10.1007/s11695-020-05093-z
21. Bhandari M, Nautiyal HK, Kosta S, Mathur W, Fobi M. Comparison of one-anastomosis gastric bypass and Roux-en-Y gastric bypass for treatment of obesity: a 5-year study. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15(12):2038-44. DOI: 10.1016/j.soard.2019.05.025
22. Bhandari M, Nautiyal HK, Mathur W, Kosta S. OAGB vs BGBP: A retrospective comparative study of a cohort of patients who had bariatric surgery in 2012 at one centre by a single surgeon. *Clin Obes* 2019;9(4):e12308. DOI: 10.1111/cob.12308
23. Rheinwald KP, Plamper A, Rückbeil MV, Kroh A, Neumann UP, Ulmer TF. One Anastomosis Gastric Bypass-Mini-Gastric Bypass (OAGB-MGB) Versus Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB)-a Mid-Term Cohort Study with 612 Patients. *Obes Surg* 2020;30(4):1230-40. DOI: 10.1007/s11695-019-04250-3
24. Carbajo MA, Jiménez JM, Castro MJ, Ortiz-Solórzano J, Arango A. Outcomes in weight loss, fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin in a sample of 415 obese patients, included in the database of the European accreditation council for excellence centers for bariatric surgery with laparoscopic one anastomosis gastric bypass. *Nutr Hosp* 2014;30(5):1032-8. DOI: 10.3305/nh.2014.30.5.7720
25. Navarrete Aulestia S, Leyba J, Navarrete LL, García Caballero M, Sánchez N, Pulgar V, et al. Bypass gástrico en Y de Roux para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II con IMC de 30 a 35 kg/m<sup>2</sup>. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1160-5. DOI: 10.3305/nh.2012.27.4.5855
26. Magouliotis DE, Tasiopoulou VS, Tzovaras G. One anastomosis gastric bypass versus Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a meta-analysis. *Clin Obes* 2018;8(3):159-69. DOI: 10.1111/cob.12246
27. Poublon N, Chidi I, Bethlehem M, Kuipers E, Gadiot R, Emous M, et al. One anastomosis gastric bypass vs. Roux-en-Y gastric bypass, remedy for insufficient weight loss and weight regain after failed restrictive bariatric surgery. *Obes Surg* 2020;30(9):3287-94. DOI: 10.1007/s11695-020-04536-x
28. Ramos AC, Chevallier JM, Mahawar K, Brown W, Kow L, White KP, et al. IFSO (International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders) Consensus Conference Statement on One-Anastomosis Gastric Bypass (OAGB-MGB): Results of a Modified Delphi Study. *Obes Surg* 2020;30(5):1625-34. DOI: 10.1007/s11695-020-04519-y
29. García-Caballero M, Valle M, Martínez-Moreno JM, Miralles F, Toval JA, Mata JM, et al. Resolution of diabetes mellitus and metabolic syndrome in normal weight 24-29 BMI patients with One Anastomosis Gastric Bypass. *Nutr Hosp* 2012;27(2):623-31. DOI: 10.1590/S0212-16112012000200041
30. Kim Z, Hur KY. Laparoscopic mini-gastric bypass for type 2 diabetes: the preliminary report. *World J Surg* 2011;35(3):631-6. DOI: 10.1007/s00268-010-0909-2
31. Carbajo MA, Luque-de-León E, Jiménez JM, Ortiz-de-Solórzano J, Pérez-Miranda M, Castro-Aluja MJ. Laparoscopic One-Anastomosis Gastric Bypass: Technique, Results, and Long-Term Follow-Up in 1200 Patients. *Obes Surg* 2017;27(5):1153-67. DOI: 10.1007/s11695-016-2428-1
32. Navarrete Aulestia S, Leyba JL, Navarrete Llopis S, Pulgar V. One Anastomosis Gastric Bypass/Minigastric Bypass in Patients with BMI < 35 kg/m<sup>2</sup> and Type 2 Diabetes Mellitus: Preliminary Report. *Obes Surg* 2019;29(12):3987-91. DOI: 10.1007/s11695-019-04071-4



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### Clinical symptoms are correlated with gastrojejunal anastomosis complications only during the first year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass

*Los síntomas clínicos se relacionan con las complicaciones de la anastomosis gastroyeyunal solamente durante el primer año después del baipás gástrico laparoscópico*

María Lapeña Rodríguez<sup>1</sup>, Norberto Cassinello Fernández<sup>1,2</sup>, José Martín Arévalo<sup>1</sup>, Vicente Sanchiz Soler<sup>3</sup>, Raquel Alfonso Ballester<sup>1,2</sup> and Joaquín Ortega Serrano<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Endocrine and Bariatric Surgery Unit. Hospital Clínico Universitario. Valencia, Spain. <sup>2</sup>Department of Surgery. Universidad de Valencia. Valencia, Spain. <sup>3</sup>Department of Gastroenterology. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia, Spain

### Abstract

**Introduction:** after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGBP) many patients complain of epigastric pain or food intolerance, leading to the performance of upper gastrointestinal (UGI) endoscopy.

**Objective:** this study aims to assess which symptomatology as reported by LRYGBP patients during follow-up suggested correlation with pathological findings of endoscopy, and which factors might play a role, taking the timing of symptom presentation into account.

**Materials and methods:** a retrospective cohort study was performed identifying LRYGBP patients presenting with food intolerance and/or epigastric pain who had undergone endoscopy. Primary outcomes were endoscopy findings, their association with patient characteristics, and timing of symptom presentation.

**Results:** of the 514 patients complaining of epigastric pain and/or food intolerance, 81 (15.6 %) underwent endoscopy. A gastrojejunostomy complication was found in 58 % of cases. All patients who complained about food intolerance and epigastric pain presented pathological findings. The only preoperative factor associated with a gastrojejunostomy complication was being a smoker ( $p = 0.021$ ). Time between surgery and endoscopy was also a predictive factor for endoscopic pathological findings ( $p = 0.007$ ); in cases of epigastric pain, symptom onset during the first year (median: 10 months) was related to increased risk of gastrojejunostomy complications ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** endoscopies performed within one year of surgery were significantly more likely to reveal pathological findings than endoscopies performed after the first postoperative year, especially in patients experiencing epigastric pain.

### Resumen

**Introducción:** tras un baipás gástrico laparoscópico en "Y de Roux" muchos pacientes refieren dolor epigástrico o intolerancia alimenticia, lo que motiva la realización de una endoscopia digestiva alta.

**Objetivos:** el objetivo de este estudio es intentar establecer una relación entre la sintomatología referida por los pacientes sometidos a baipás gástrico con los hallazgos endoscópicos patológicos y conocer qué factores pueden estar implicados, considerando el momento de presentación.

**Material y métodos:** estudio retrospectivo de cohortes, identificando a los pacientes sometidos a baipás gástrico laparoscópico que presentan dolor epigástrico o intolerancia alimenticia durante el seguimiento y a los que se realizó una endoscopia digestiva alta. El objetivo primario es relacionar los hallazgos endoscópicos con la sintomatología y el momento de aparición.

**Resultados:** de los 514 pacientes que presentaban dolor epigástrico o intolerancia alimenticia, 81 (15,6 %) fueron sometidos a endoscopia digestiva alta. En un 58 % de los casos se encontraron complicaciones relacionadas con la gastroyeyunostomía. En todos los pacientes que presentaban simultáneamente dolor e intolerancia aparecieron hallazgos endoscópicos patológicos. El único factor preoperatorio relacionado con las complicaciones fue el hábito tabáquico ( $p = 0,021$ ). El tiempo entre la cirugía y la realización de la endoscopia también fue un factor significativamente relacionado con los hallazgos endoscópicos ( $p = 0,007$ ). En los casos de dolor epigástrico durante el primer año (media: 10 meses) existía un incremento del riesgo de aparición de complicaciones de la gastroyeyunostomía ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** las endoscopias realizadas durante el primer año postoperatorio tenían más probabilidades de presentar hallazgos patológicos, sobre todo en los pacientes afectos de dolor epigástrico.

#### Palabras clave:

Baipás gástrico  
laparoscópico  
en "Y de Roux".  
Complicaciones.  
Gastroyeyunostomía.  
Dolor epigástrico.  
Intolerancia  
alimenticia.  
Endoscopia digestiva  
alta.

Received: 08/03/2021 • Accepted: 27/04/2021

Acknowledgements: we thank the INCLIVA translation service for their help in the revision of the English translation.

Funding: this study was not supported by any funds.

Conflicts of interest: the authors declare that they have no conflicts of interest.

Lapeña Rodríguez M, Cassinello Fernández N, Martín Arévalo J, Sanchiz Soler V, Alfonso Ballester R, Ortega Serrano J. Clinical symptoms are correlated with gastrojejunal anastomosis complications only during the first year after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. Nutr Hosp 2021;38(5):978-982

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03602>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Norberto Cassinello Fernández. Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario. Av. de Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia, Spain  
e-mail: cassinello73@hotmail.com

## INTRODUCTION

Bariatric surgery is the only therapy with demonstrated benefits in terms of excess weight loss and improvement or resolution of weight-related comorbidities in morbid obese patients (1,2). Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGBP) is the most frequently performed among all applied bariatric procedures, and has become the second commonest bariatric procedure worldwide (39.6 %) after sleeve gastrectomy (45.9 %) (3).

Perioperative complications have been reduced with the development and widespread use of advanced laparoscopic techniques, accreditation programs, and specialized bariatric surgery units (4). However, medium or long-term complications related to gastrojejunostomy such as stomal stenosis or anastomotic ulcers are well-known complications after LRYGBP that occur in 3-31 % and 1-16 % of patients, respectively, involving different local (mechanical or hand-sewn sutures, *Helicobacter pylori* presence) and systemic factors (smoking habits or type 2 diabetes mellitus [T2DM]) (5).

Patient complaints during follow-up remain challenging for the surgeon due to the sometimes confusing and vague nature of symptomatology. A barium swallow or upper gastrointestinal (UGI) endoscopy are usually performed when patients experience treatment-resistant gastrointestinal symptoms like epigastric pain or food intolerance during follow-up, but any correlation between those symptoms and endoscopic findings is not well established.

The aim of this study was to assess what kind of symptomatology referred by LRYGBP patients during follow-up suggested correlation with pathological findings during endoscopy, and which factors might play a role, taking the time frame into account.

## MATERIAL AND METHODS

A retrospective review was conducted of 514 consecutive primary LRYGBPs carried out between January 2008 and December 2018 at our center. All surgeries were performed by three experienced surgeons at the bariatric surgery unit. Exclusion criteria included other techniques (sleeve gastrectomy, one-anastomosis gastric bypass) or revisional procedures. Patients with complications needing reintervention for leakage or other causes were also excluded from the study.

Clinical assessment included gender, age, body mass index (BMI), comorbidities (T2DM) and smoking habit. Liver/gallbladder ultrasound and UGI endoscopy were performed in all patients. Preoperative UGI endoscopic findings were classed as normal, erythematous gastritis or ulcer. *Helicobacter pylori* eradication was not routinely performed.

LRYGBP was performed by creating a 30-mL gastric pouch over a 36-Fr bougie. Gastro-jejunal anastomosis was created in a side-to-side mechanical fashion (linear stapler, 45 mm in length) with running 2/0 monofilament suture closure of the gastrojejunostomy. Alimentary limb length was 150-200 cm in an antecolic, antegastric route. Biliary limb was 60-80 cm long. Jejunum-jejunal anastomosis was also mechanical side-to-side with a linear stapler.

During follow-up, symptoms were recorded as epigastric pain, food intolerance or both, and proton-pump inhibitors, sucralfate or prokinetic treatment were started empirically. Endoscopy was performed in patients who reported treatment-resistant gastrointestinal symptoms. The time between surgery and endoscopy was reviewed.

Normal postoperative endoscopic findings were defined by no findings or by superficial gastritis. Stomal stenosis of the gastro-jejunal anastomosis was defined as a diameter smaller than 10 mm, not allowing passage of the scope, requiring posterior dilatation. Anastomotic ulcer was defined as any ulceration of the mucosa at the level of the gastrojejunostomy.

Data were obtained from clinical records and the endoscopy database, and analyzed anonymously. An informed consent was provided before surgery and endoscopy.

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the IBM SPSS Statistics 25 software (IBM Corp., Armonk, NY). Quantitative variables are presented as means (standard deviations), and qualitative variables as percentages (range). Group comparisons were made using the Chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. Mean comparisons were made using Student's t-test. For non-parametric variables, the Mann-Whitney test was employed. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

## RESULTS

During the period between January 2008 and December 2018 a total of 641 patients underwent bariatric surgery in our center, of which 514 were primary LRYGBPs and were included in the review.

During postoperative follow-up 81 patients (15.6 %) who complained of epigastric pain and/or food intolerance underwent endoscopy (66 women and 15 men, mean age:  $44.8 \pm 8.82$  years, with a preoperative BMI of  $46.2 \pm 6.1 \text{ kg/m}^2$ ). Median time between surgery and endoscopy was 8 months (Table I).

**Table I.** Demographic data

No. of endoscopies (total LRYGBP)	81 / 514
Age* (years)	$44.8 \pm 8.82$
Sex, M/F	15 / 66
BMI* ( $\text{kg/m}^2$ )	$41.9 \pm 8.2$
Smoker (yes/no)	32 / 49
Type 2 DM (yes/no)	21 / 60
Time between surgery and endoscopy† (months)	8 (0, 129)

\*Mean  $\pm$  SD. †Median (minimum, maximum). BMI: body mass index.

**Table II.** Symptoms and endoscopic findings

	<b>Normal</b>	<b>Ulcer</b>	<b>Stenosis</b>	<b>Total</b>
Food intolerance	19 (42.2 %)	10 (22.2 %)	16 (35.6 %)	45 (55.5 %)
Epigastric pain	15 (48.4 %)	16 (51.6 %)	-	31 (38.3 %)
Epigastric pain + food intolerance	-	4 (80 %)	1 (20 %)	5 (6.2 %)
Total	34 (42 %)	30 (37 %)	17 (21 %)	81 (100 %)

**Table III.** Comparison of patients with normal and pathologic endoscopic findings

	<b>Normal endoscopy n = 34</b>	<b>Pathologic endoscopy n = 47</b>	<b>p-value</b>
Sex (F/M)	31 / 3	35 / 12	0.082
Age* (years)	43.3 ± 8.8	45.9 ± 9.7	0.235
BMI* (kg/m <sup>2</sup> )	47.5 ± 7.2	44.8 ± 4.9	0.059
Type 2 DM (yes/no)	11 / 23	10 / 37	0.309
Smoker (yes/no)	8 / 26	24 / 23	0.021
Pathological preoperative endoscopy	10	20	0.253
<i>Time between surgery and endoscopy<sup>t</sup> (months)</i>	15 (2, 129)	7 (0, 111)	0.007
Epigastric pain	29 (3, 95)	10 (0, 31)	< 0.05
Food intolerance	7 (2, 129)	5 (0, 111)	0.139

\*Mean ± SD. <sup>t</sup>Median (minimum, maximum).

In this symptomatic patients group, endoscopy diagnosed 47 (58 %) cases with a gastrojejunostomy complication, while in 34 cases (42 %) no pathological findings were revealed.

When endoscopic findings were analyzed (Table II), the commonest symptoms in patients with a gastrojejunal complication (ulcer or stenosis) were food intolerance (54.5 %), epigastric pain (34.1 %), or both (11.4 %). In the patient group without abnormal findings, self-reported symptomatology included food intolerance in 55.9 % and epigastric pain in 44.1 %.

Table II also shows the analysis of clinical symptoms. A total of 45 patients (55.6 %) presented food intolerance. In 19 cases (42.2 %) no pathological findings were observed, but ulcer was observed in 10 cases and stenosis in 16. Epigastric pain was present in 31 patients (38.3 %), 15 without pathological findings and 16 evidencing ulcer. Only 5 patients (6.2 %) reported food intolerance and pain, but all these patients presented a complication: 4 had ulcer and 1 stenosis.

There were 32 smokers and 49 non-smokers in the cohort of 81 patients. Gastrojejunal complications were observed in 75 % of smokers, while only 46.9 % in the non-smoker group had this condition ( $p = 0.021$ ). No significant differences in complications were found between T2DM patients (47.6 %) and non-diabetics (61.7 %). Furthermore, preoperative endoscopic findings were not significantly correlated with pathological postoperative findings ( $p = 0.253$ ).

When analyzing the time elapsed from LRYGBP to endoscopy, median length was 7 months in patients with gastrojejunal complications, and 15 months in patients without pathological findings ( $p = 0.007$ ). In the group with epigastric pain and the subsequent ulcer patient subset, endoscopy was performed more frequently during the first postoperative year (median 10 months,  $p < 0.05$ ). Non-significant differences were found in the food intolerance subgroup ( $p = 0.139$ ) (Table III).

## DISCUSSION

The goal of our study was to assess whether any preoperative factors, clinical symptoms, or time intervals suggested a higher risk for medium- or long-term complications as subsequently confirmed by postoperative endoscopy in patients submitted to LRYGBP. Patient complaints after bariatric surgery are sometimes confusing and unspecific. Nausea, vomiting, and epigastric pain are the most common symptoms after bariatric surgery, frequently associated with dietary non-adherence or food impaction due to surgery-induced anatomical and functional changes.

The pathophysiology underlying gastrojejunal complications (stenosis or ulcer) has not been well established. Ischemia, tobacco use, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), pouch size, and T2DM are among the predisposing factors.

The technique used to create the gastrojejunostomy (circular or linear stapler, absorbable or non-absorbable sutures) might also be an important factor in the development of late anastomotic complications.

UGI endoscopies should be considered in patients with persistent symptoms despite dietary and/or lifestyle changes or nutrition counseling. Our results show that 58 % of cases with symptomatology suggestive of a postoperative complication revealed some sort of pathological findings during endoscopy. Although normal UGI endoscopy results have been reported as the most common postoperative finding in these patients, other studies nonetheless concur with our findings (6,7).

Self-reported symptomatology when these complications appear is typically epigastric pain or food intolerance, also found in our study (8). Our results showed that food intolerance was the most common symptom (56 %): almost 60 % of these cases evidenced a complication, and although stenosis was more frequent (16/45), the presence of ulcers (10/45) was also considerable. In cases of epigastric pain (38 %) ulcer was observed in almost 50 %. Also, a small proportion of cases (6 %) presented epigastric pain and food intolerance, but interestingly, all of them presented one of the two anastomotic complications studied.

Gastrojejunostomy stenosis and ulcers are well-known complications after LRYGBP, with an estimated incidence between 3 % and 27 %, and 0.6 % and 25 % of cases, respectively (9,10). A series investigating postoperative symptom management, published by Lee et al., reported normal findings in 43 % of cases, anastomotic ulcer in 27 %, and stomal stenosis in 19 % (11). These findings agree with those reported in our series, which detected normal findings (42 %), anastomotic ulcer (37 %), and stomal stenosis (21 %) in symptomatic patients who underwent UGI endoscopy.

The pathogenesis of anastomotic ulcers is unclear. Azagury et al. (12) performed a study in 103 patients with marginal ulcers after a Roux-en-Y gastric bypass, finding that diabetes, smoking, and gastric pouch length were significantly associated with marginal ulcer formation. These results were in line with other subsequent publications that showed smoking as a risk factor (13,14). In our study smoker patients presented a higher risk of complications than nonsmokers (52 % vs. 23.5 %, p = 0.021). In T2DM patients no major differences were discovered by our study.

The role of *H. pylori* presence is ill-defined, and the need for *H. pylori* screening and eradication before surgery is still controversial. Some authors like Rawlins et al. find no support for the assumption that *H. pylori* could be involved in the development of complications (15). Moreover, other studies showed that obese patients presented a significantly lower rate of *H. pylori* infection eradication when compared to controls with the triple therapy (16). Given the lack of consistent evidence, we do not routinely eradicate *H. pylori*.

As regards the relationship of timing between surgery and endoscopy, Huang et al. found a trend toward a shorter interval between surgery and endoscopy in patients with abnormal endoscopy as compared with those with normal endoscopy (p = 0.09) (17). In our study major differences were identified between pathological and normal endoscopies, with shorter times

in cases with pathologic findings (p = 0.007). In patients experiencing epigastric pain, the longer the interval from surgery, the greater the likelihood of normal endoscopy. Patients who experienced epigastric pain during the first postoperative year had a higher rate of complications in the gastrojejunostomy (p < 0.05).

In summary, the present study confirms that upper gastrointestinal endoscopy is an important diagnostic tool in LRYGBP patients with certain postoperative symptoms such as epigastric pain or food intolerance. In our series, the most common (almost 60 %) endoscopic finding was a pathological cause (stenosis or ulcer). Endoscopies performed within one year after surgery were significantly more likely to have pathological findings than those conducted after this first postoperative year, especially in patients suffering from epigastric pain.

This study has certain limitations. Firstly, it is a retrospective study involving a considerable patient sample but with a long follow-up, which could entail certain loss of patients over the study period. Secondly, intraoperative factors not comparable in this study (as only side-to-side mechanical anastomoses were performed) may be involved. Additionally, patient symptomatology is mostly unspecific and time of presentation can vary substantially. Finally, postoperative endoscopy was not routinely performed in all LRYGBP, which ruled out evaluating complications in asymptomatic patients.

Nowadays, perioperative protocols in bariatric surgery depend on many factors (national guidelines, regional associations, or even surgeon preferences), and there is no consensus on whether complementary tests should be requested during postoperative follow-up. The diagnostic method is usually chosen based on high clinical suspicion. Our data suggests that the timing of symptom presentation could inform decision-making and triaging as regards endoscopy, thus minimizing unnecessary invasive and costly procedures.

In the future, it would be important to carry out prospective studies to better identify groups at risk of developing complications, making it possible to establish endoscopic follow-up protocols and earlier diagnoses for these individuals. On the other hand, since ulcer is the most frequent pathological finding, it would be interesting to evaluate a PPI treatment during the first year after surgery, since it has been seen that one of the most important predisposing factors is acid production by the gastric reservoir.

## REFERENCES

1. Puzziferri N, Roshek TB, Mayo HG, Gallagher R, Belle SH, Livingston EH. Long-term follow-up after bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 2014;312(9):934-42. DOI: 10.1001/jama.2014.10706
2. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet [Internet]; 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Zundel N, Buchwald H, et al. Bariatric Surgery and Endoluminal Procedures: IFSO Worldwide Survey 2014. *Obes Surg* 2017;27(9):2279-89. DOI: 10.1007/s11695-017-2666-x
4. Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(Suppl 7):S93-7. DOI: 10.1038/ijo.2008.244

5. Vasquez JC, Wayne Overby D, Farrell TM. Fewer gastrojejunostomy strictures and marginal ulcers with absorbable suture. *Surg Endosc* 2009;23(9):2011-5. DOI: 10.1007/s00464-008-0220-6
6. Yang CS, Lee WJ, Wang HH, Huang SP, Lin JT, Wu MS. Spectrum of endoscopic findings and therapy in patients with upper gastrointestinal symptoms after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 2006;16(9):1232-7. DOI: 10.1381/096089206778392176
7. Quadros LG, Kaiser Jr. RL, Galvão Neto MP, Campos JM, Santana MF, Ferreira AAB. Long-term postoperative endoscopic findings after gastric bypass procedure: a co-occurrence analysis. *Arg Gastroenterol* 2016;53(4):273-7. DOI: 10.1590/S0004-28032016000400012
8. Boerlage TCC, Wolvers PJD, Bruin SC, Huibregtse IL, Voermans RP, Fockens P, et al.. Upper endoscopy after Roux-en-Y gastric bypass: diagnostic yield and factors associated with relevant findings. *Surg Obes Relat Dis* 2020;16(7):868-76. DOI: 10.1016/j.soard.2020.03.001
9. Da Costa M, Mata A, Espinós J, Vila V, Roca JM, Turró J, et al. Endoscopic dilation of gastrojejunal anastomotic strictures after laparoscopic gastric bypass. Predictors of initial failure. *Obes Surg* 2011;21(1):36-41. DOI: 10.1007/s11695-010-0154-7
10. Palermo M, Acquafranca PA, Rogula T, Duza GE, Serra E. Late surgical complications after gastric by-pass: a literature review. *Arg Bras Cir Dig* 2015;28(2):139-43. DOI: 10.1590/S0102-67202015000200014
11. Lee JK, Van Dam J, Morton JM, Curet M, Banerjee S. Endoscopy is accurate, safe, and effective in the assessment and management of complications following gastric bypass surgery. *Am J Gastroenterol* 2009;104(3):575-82. DOI: 10.1038/ajg.2008.102
12. Azagury DE, Abu Dayyeh BK, Greenwalt IT, Thompson CC. Marginal ulceration after Roux-en-Y gastric bypass surgery: characteristics, risk factors, treatment, and outcomes. *Endoscopy* 2011;43(11):950-4. DOI: 10.1055/s-0030-1256951
13. Coblijn UK, Lagarde SM, de Castro SMM, Kuiken SD, van Wagensveld BA. Symptomatic marginal ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass: incidence, risk factors and management. *Obes Surg* 2015;25:805-11. DOI: 10.1007/s11695-014-1482-9
14. Coblijn UK, Gouchar AB, Lagarde SM, Kuiken SD, van Wagensveld BA. Development of ulcer disease after Roux-en-Y gastric bypass, incidence, risk factors, and patient presentation: a systematic review. *Obes Surg* 2014;24:299-309. DOI: 10.1007/s11695-013-1118-5
15. Rawlins L, Rawlins MP, Brown CC, Schumacher DL. Effect of Helicobacter pylori on marginal ulcer and stomal stenosis after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(5):760-4. DOI: 10.1016/j.soard.2012.06.012
16. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, Tari R, Lahner E, Osborn J, et al. The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg* 2008;18(11):1450-4. DOI: 10.1007/s11695-008-9477-z
17. Huang CS, Forse RA, Jacobson BC, Farraze FA. Endoscopic findings and their clinical correlations in patients with symptoms after gastric bypass surgery. *Gastrointest Endosc* 2003;58(6):859-66. DOI: 10.1016/s0016-5107(03)02310-1



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### Efectos de la ingesta de lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y omega-3 en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico: un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo

*Effects of the intake of dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids in a sample of postmenopausal women with metabolic syndrome: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial*

María Reyes Pérez Fernández<sup>1</sup>, Ismael Martínez Lede<sup>2</sup>, José María Failde Garrido<sup>3</sup>, Sabela Varela Rodríguez<sup>1</sup>, Natalia Calvo Ayuso<sup>1</sup> y Alberto José del Álamo Alonso<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Escuela Universitaria de Enfermería de Ourense. Servicio Gallego de Salud. Universidad de Vigo. Vigo. <sup>2</sup>Departamento de Investigación y Desarrollo. Cooperativas Lácteas Unidas. Ames, A Coruña. <sup>3</sup>Facultad de Educación y Trabajo Social. Universidad de Vigo. Ourense. <sup>4</sup>Servicio de Atención Primaria Novoa Santos. Área Sanitaria de Ourense, Verín e O Barco de Valdeorras. Servicio Gallego de Salud. Ourense

#### Resumen

**Introducción:** el síndrome metabólico de las mujeres posmenopáusicas puede mejorar con una alimentación saludable.

**Objetivos:** evaluar si una intervención alimentaria con productos lácteos enriquecidos en selenio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 aumenta los niveles de selenio y mejora los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

**Material y métodos:** ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado, realizado en atención primaria. Captación: abril 2018, 46 mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico consumidoras habituales de lácteos. Aleatorización: 23 en el grupo de control y 23 en el grupo experimental. Intervención: consumo durante 3 meses de lácteos enriquecidos naturalmente con selenio y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (leche, yogur y queso fresco). Controles: consumo de lácteos convencionales. Variable principal: selenio en plasma; secundarias: criterios del síndrome metabólico. Número de registro 2018/256, Comité de Ética Galicia.

**Resultados:** finalizaron 23 mujeres en el grupo de control y 21 en el grupo de intervención. Aumentó el selenio en el grupo de intervención (7,2 µg/L, IC del 95 %: 3,7/10,8) frente al grupo de control (-4,5 µg/L, IC del 95 %: -8/-1) ( $p < 0,001$ ) y disminuyó el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (-2,3 mg/dL, IC del 95 %: -5,6/1) respecto al grupo de control (1,9 mg/dL, IC del 95 %: -0,7/4,5) ( $p = 0,043$ ). Las mujeres del grupo experimental mejoraron respecto a su medición basal en perímetro de cintura ( $p = 0,010$ ), índice de masa corporal ( $p = 0,047$ ) y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** una intervención con lácteos enriquecidos naturalmente con selenio y omega-3 en mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico puede mejorar los niveles de selenio en plasma y de colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad.

#### Abstract

**Introduction:** metabolic syndrome in postmenopausal women can improve with a healthy diet.

**Objectives:** to evaluate whether a dietary intervention with dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids increases selenium plasma levels and improves cardiovascular risk factors in postmenopausal women with metabolic syndrome.

**Material and methods:** a randomized, triple-blind, controlled clinical trial carried out in GP surgeries. Recruitment: April 2018, 46 postmenopausal women with metabolic syndrome who were frequent dairy consumers. Randomization: 23 in control group and 23 in experimental group. Intervention: consumption of dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 polyunsaturated fatty acids (milk, yogurt, fresh cheese) for three months. Controls took conventional dairy. Primary endpoint: plasma selenium levels; secondary endpoints: metabolic syndrome criteria. Registration number 2018/256, Galicia Ethics Committee.

**Results:** in all, 23 women in the control group and 21 in the intervention group completed the trial. Selenium increased in the intervention group (7.2 µg/L, 95 % CI, 3.7/10.8) compared to the control group (-4.5 µg/L, 95 % CI, -8/-1) ( $p < 0.001$ ) and very low-density lipoprotein cholesterol decreased (-2.3 mg/dL, 95 % CI, -5.6/1) compared to the control group (1.9 mg/dL, 95 % CI, -0.7/4.5) ( $p = 0.043$ ). Waist circumference ( $p = 0.010$ ), body mass index ( $p = 0.047$ ) and high-density lipoprotein cholesterol ( $p < 0.001$ ) in the experimental group improved in comparison to baseline measurements.

**Conclusions:** an intervention with dairy products naturally enriched with selenium and omega-3 in a sample of postmenopausal women with metabolic syndrome can improve plasma selenium levels and very low-density lipoprotein cholesterol.

#### Keywords:

Dairy products.  
Metabolic syndrome.  
Postmenopause.  
Selenium.  
Unsaturated fatty acids. Women.

Recibido: 14/03/2021 • Aceptado: 21/06/2021

Estudio realizado con fondos del Proyecto METASIN (código IDI-20150574), enmarcado en el Programa Estratégico de Consorcios de Investigación Empresarial Nacional (CEN), Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. El financiador no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, los análisis estadísticos, la interpretación de los resultados o el desarrollo y envío del manuscrito. El Programa Estratégico de Consorcios de Investigación.

Pérez Fernández MR, Martínez Lede I, Failde Garrido JM, Varela Rodríguez S, Calvo Ayuso N, del Álamo Alonso AJ. Efectos de la ingesta de lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y omega-3 en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico: un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego y controlado con placebo. Nutr Hosp 2021;38(5):983-992

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03613>

#### Correspondencia:

María Reyes Pérez Fernández. Escuela Universitaria de Enfermería de Ourense. Servicio Gallego de Salud. Universidad de Vigo. Universidad de Vigo. C/ Ramón Puga 52-54. 32005 Ourense  
e-mail: Maria.Reyes.Perez.Fernandez@sergas.es

## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM), que afecta aproximadamente al 30 % de la población femenina mayor de 50 años y que en la posmenopausia se asocia con un aumento destacado del riesgo cardiovascular (1), se ha definido como un grupo de factores de riesgo cardiometabólico y comorbilidades que transmiten una alta probabilidad de enfermedad cardiovascular y diabetes de tipo 2 (2). Entre las medidas a llevar a cabo para combatir este síndrome está sin duda realizar una alimentación más saludable. Se ha estudiado que una mayor cantidad circulante de ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (AGPI ω-3) está inversamente asociada al riesgo de desarrollar el SM (3), y por esta causa, desde hace unos años se está recomendando mejorar la proporción de AGPI dentro del consumo diario de grasas (4).

Por otra parte, el síndrome metabólico se ha asociado con la obesidad (5) y esta se ha relacionado con un aumento del estrés oxidativo y un estado proinflamatorio que aumenta los requerimientos de antioxidantes, entre ellos el selenio (6). La ingesta diaria recomendada de este microelemento en adultos está regulada en la Unión Europea por el Reglamento 1169/2011, que establece en su ANEXO XIII la cantidad de 55 µg diarios (7); no obstante, esta cifra no asegura que se cumplan los estándares mínimos entre las diferentes poblaciones. Es de destacar la opinión de los expertos (8), que eleva esta recomendación para adultos hasta 70 µg/día, aunque este valor también se ha considerado conservador e insuficiente (9). En España se han realizado pocos estudios sobre los niveles poblacionales de selenio y se ha considerado que el 25 % de la población no alcanzan el valor recomendado (10). Por este motivo se puede considerar beneficioso el consumo de alimentos que contengan una cantidad significativa de este esencial oligoelemento.

Por los argumentos anteriormente mencionados, el objetivo del presente estudio fue evaluar si el consumo de productos lácteos, enriquecidos de forma natural con AGPI ω-3 y selenio (11), aumenta los niveles en plasma del mismo y consigue mejorar los factores de riesgo cardiovascular en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO, ÁMBITO Y PACIENTES

El estudio se ha diseñado como un ensayo clínico aleatorizado (ECA), triple ciego y controlado por placebo. La investigación se ha realizado en el ámbito de la atención primaria, en tres centros de salud urbanos. Las mujeres participantes fueron captadas por el personal médico de dichos centros durante los meses de abril, mayo y junio de 2018, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Una vez firmado el consentimiento informado, en el mes de julio todas las mujeres se sometieron a diferentes mediciones.

Como criterios de inclusión se contemplaron: mujeres posmenopáusicas (con más de 12 meses de amenorrea espontánea) de edades comprendidas entre los 50 y 65 años de edad,

con capacidad de decidir, que tomasen habitualmente lácteos y estuviesen diagnosticadas de síndrome metabólico, según la definición de este síndrome (12), que requiere cumplir al menos tres de los cinco criterios siguientes: 1) Perímetro de cintura ≥ 88 cm. 2) Glucemia ≥ 100 mg/dl o recibir fármacos antidiabéticos. 3) Presión arterial sistólica (PAS) ≥ 130 mmHg o presión arterial diastólica (PAD) > 85 mmHg o recibir fármacos antihipertensivos. 4) Trigliceridemia ≥ 150 mg/dl. 5) c-HDL en suero < 50 mg/dl. Los criterios de exclusión fueron tener antecedentes de enfermedad cardiovascular y/o trombosis, y un diagnóstico establecido o sospecha clínica de insuficiencia renal o hepática, infecciones crónicas, enfermedades hemáticas, enfermedad tiroidea o diabetes de tipo I. También se excluyeron las mujeres en tratamiento con estatinas y/o terapia hormonal sustitutoria, las que consumían suplementos alimenticios del tipo de los AGPI ω-3, las intolerantes y/o alérgicas a la lactosa y/o a las proteínas de vaca, las que tuviesen una enfermedad o situación psíquica que desaconsejase su participación o imposibilitase el desplazarse de forma autónoma, las que en el último año hubiesen participado en otro ensayo clínico con medicamentos o en otros estudios experimentales, y por último las mujeres que no firmasen el consentimiento informado.

## INTERVENCIÓN

Las mujeres del estudio, además de ser instruidas para mantener su dieta habitual, recibieron en su domicilio en la primera semana de septiembre de 2018, y luego cada 15 días y durante tres meses, un lote de productos lácteos compuesto de leche, yogures y queso fresco. Así mismo se adjuntaba un folleto informativo con instrucciones para consumir estos alimentos dentro de las pautas dietéticas recomendadas (8): una ración diaria de 200 ml de leche en el desayuno, 1 yogur diario en el almuerzo o la cena y 250 g de queso fresco repartido en dos o tres veces a la semana. Las mujeres del grupo de control recibieron productos lácteos elaborados con leche entera convencional (queso y yogur) y semidesnatada (leche), mientras que las mujeres del grupo intervención recibieron productos lácteos elaborados con la leche a estudio, rica en selenio y en AGPI ω-3, entera (queso y yogur) y semidesnatada (leche). Un miembro del equipo investigador se encargó de monitorizar el seguimiento, llamando por teléfono una vez a la semana a las participantes.

Finalizado el periodo de intervención de 3 meses se repitieron las determinaciones iniciales.

La leche a estudio, marca Única, comercializada desde el año 2009, nació como resultado de la colaboración de la empresa Feiraco con la Universidad de Santiago de Compostela en el desarrollo de un proyecto financiado por el gobierno autonómico gallego (13). El objetivo de dicho proyecto era conseguir un nuevo tipo de leche que tuviese una composición más saludable. Para ello, los investigadores alimentaron al ganado con raciones equilibradas que incluyeran una cantidad significativa de semillas de lino, que constituyen una fuente de AGPI ω-3, y con levadura selenizada, como fuente de selenio orgánico. De este modo, el

producto final, la leche, estaba enriquecida de forma natural con selenio y AGPI  $\omega$ -3 (11). Con el aporte diario de productos lácteos Únicla, las mujeres del grupo experimental suplementaban la dieta con una media de 52,4  $\mu\text{g}/\text{día}$  de selenio, 39,6  $\mu\text{g}/\text{día}$  por encima de la media que las mujeres del grupo de control; 500,5 mg de AGPI  $\omega$ -3, 393,8 mg más que los controles, y 15,5 g de grasas saturadas, -3,2 g por debajo de los controles. La composición de ambas leches puede observarse en la tabla I.

## RESULTADOS Y CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La variable a valorar primaria fue el nivel de selenio en plasma; como variable de valoración secundaria se consideró la mejora de los criterios del síndrome metabólico. Por tanto, el tamaño de la muestra se calculó esperando encontrar diferencias positivas de selenio en plasma y, asumiendo que estas diferencias fuesen de en torno al 50 % entre el grupo control y el grupo experimental, se incluyeron 20 sujetos en cada grupo para un nivel de confianza del 95 %, con una potencia del 83 % para detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Debido a los posibles abandonos o pérdidas durante el seguimiento, finalmente se incluyeron 23 pacientes por grupo.

## ALEATORIZACIÓN, ASIGNACIÓN Y ENMASCARAMIENTO

Una vez finalizadas las mediciones basales de todas las mujeres, la muestra se dividió de forma aleatoria en dos grupos paralelos: grupo de control y grupo de intervención. Para la asignación aleatoria de los sujetos a cada uno de los dos grupos se utilizó una secuencia generada por un software específico manejado por un técnico ajeno al estudio. El proceso de enmascaramiento fue de

triple ciego, es decir, ni las mujeres participantes, ni el personal investigador (incluyendo el encargado de entregar los productos y el que realiza e interpreta las mediciones), ni el analista supieron en ningún momento a qué grupo pertenecían las pacientes.

Todos los productos del estudio (lácteos Únicla y lácteos convencionales) mantuvieron un formato y etiquetado similar. El enmascaramiento finalizó en el momento en que se realizó la última interpretación de los datos del último sujeto incluido y antes de iniciar el análisis estadístico.

## MEDICIONES

A todas las pacientes se les tomó basalmente información relacionada con aspectos sociodemográficos y del estilo de vida. Las variables antropométricas se midieron en dos ocasiones con los mismos sistemas de medición y por el mismo personal. Se estudiaron: talla en cm (estadiómetro SECA 217), peso (kg) y porcentaje de grasa corporal (Tanita SC-240MA), siguiéndose el protocolo establecido para las mediciones por bioimpedancia (14); el índice de masa corporal (IMC) se calculó como el peso en kg dividido por la altura en metros al cuadrado ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). El perímetro de la cintura se midió con cinta antropométrica en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca en espiración. Se recogieron también parámetros hemodinámicos, PAS, PAD y frecuencia cardíaca (FC), con el tensiómetro Omrom M-2, siguiendo las recomendaciones del protocolo internacional (15).

A todas las mujeres se les tomaron muestras de sangre en el laboratorio del hospital de referencia tras 12 horas de ayuno. Se estudiaron: c total (mg/dl), c-LDL (mg/dl), c-HDL (mg/dl), colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), glucosa (mg/dl), insulina ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ), evaluación del modelo homeostático de resistencia a la insulina (HOMA-IR), nivel de selenio en plasma ( $\mu\text{g}/\text{L}$ ) y AGPI  $\omega$ -3 (mg).

**Tabla I.** Composición de los lácteos del estudio y sus diferencias para una ración/día de 200 ml de leche, 125 g de yogur y 71 g de queso fresco

Composición de lácteos	Lácteos a estudio	Lácteos convencionales	Diferencia entre ambos
Grasas totales (g)	26,7	26,7	0
Grasas saturadas (g)	15,5	18,7	-3,2
Grasas insaturadas (g)	11,2	8	3,2
Grasas monoinsaturadas (g)	8,8	6,3	2,5
Grasas poliinsaturadas (mg)	2080,7	1253,7	826,9
Omega-3 (mg) CDR: 2 g de ALA	500,5	106,1	393,8
Selenio ( $\mu\text{g}$ )	52,4	12,7	39,6

CDR: cantidad diaria recomendada; ALA: ácido alfa-linolénico; g: gramos; mg: miligramos;  $\mu\text{g}$ : microgramos.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron análisis descriptivos (expresando las variables continuas en forma de media e intervalo de confianza del 95 % (IC 95 %) y desviación estándar (DS), y las cualitativas en frecuencias absolutas y porcentajes; como test de comparaciones se usó la t de Student para muestras independientes y apareadas. Para las variables que no seguían una distribución normal (test de Shapiro-Wilks) se usaron los test no paramétricos de la U de Mann-Whitney y de Wilcoxon. Se realizó el test ANOVA de medidas repetidas de dos factores para evaluar la interacción entre el tiempo de la intervención (pre y postintervención) y el tipo de intervención (control frente a experimental). Se realizaron análisis por intención de tratar para mantener las ventajas de la aleatorización respecto a las variables, conocidas o no, que pudiesen influir en los resultados, y análisis por protocolo. Las pérdidas del estudio se analizaron separadamente.

Para el análisis de la información se elaboró una base de datos con el programa Data-entry 4.0, que fue analizada con el programa informático SPSS 19.0.

## ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos del estudio se han llevado a cabo con arreglo a las estipulaciones de la Declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de Galicia (Nº de registro 2018/256).

## RESULTADOS

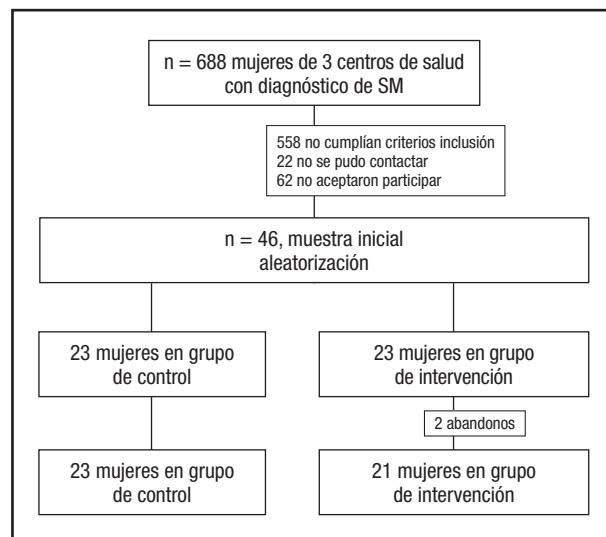
### CARACTERÍSTICAS BASALES DE LAS PARTICIPANTES

De las 688 mujeres diagnosticadas de SM en los tres centros de salud participantes, 558 (81,5 %) no cumplían los criterios de inclusión, 22 (3,2 %) no pudieron ser contactadas y 62 (9 %) no aceptaron participar. Por último, fueron 46 las mujeres que iniciaron el estudio, finalizándolo 44 (tasa de abandono del 4,3 %), 23 en el grupo control y 21 en el grupo experimental. Los 2 casos perdidos en el grupo experimental no quisieron continuar el estudio una vez finalizada la toma de los datos basales. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del estudio según CONSORT.

En la tabla II se pueden observar las características epidemiológicas de ambos grupos antes de iniciar la intervención, así como su homogeneidad, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres de ambos brazos, excepto para la variable de presión arterial sistólica.

## RESULTADO PRIMARIO

Al analizar la variable primaria del estudio, el nivel de selenio en plasma, hemos observado que este ha aumentado de forma



**Figura 1.**

Diagrama de flujo del estudio según CONSORT.

significativa en el grupo experimental, pasando de 99,8 µg/L (IC 95 %: 93,6/106,1) a 107,5 µg/L (IC 95 %: 102/113) ( $p \leq 0,001$ ). En los controles se observa así mismo una reducción también significativa, pasando de 103,1 µg/L (IC 95 %: 98,2/108,1) a 98,6 µg/L (IC 95 %: 93,5/103,7) ( $p = 0,014$ ). Del mismo modo, al comparar la diferencia de medias de selenio en plasma entre los controles (-4,5 µg/L; IC 95 %: -8/-1) y el grupo experimental (7,2; IC 95 %: 3,7/10,8), la diferencia también resulta significativa ( $p \leq 0,001$ ) (Tablas III y IV).

## RESULTADOS SECUNDARIOS

### Niveles de AGPI ω-3

Ambos grupos aumentaron sus niveles de AGPI ω-3 de forma significativa; el grupo de control pasó de 5,7 mg (IC 95 %: 4,8/6,5) a 8,2 mg (IC 95 %: 7,3/9,1) ( $p = 0,001$ ) y el grupo experimental de 5 mg (IC 95 %: 4,4/5,7) a 8,3 mg (IC 95 %: 7,4/9,1) ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos una vez finalizada la intervención (Tablas III y IV).

### Variables antropométricas

Respecto a la grasa corporal, en las mujeres del grupo experimental no se observaron cambios después de la intervención; sin embargo, sí ha disminuido el perímetro de la cintura, siendo antes de 109 cm (IC 95 %: 102/115,9) y después de 106,1 cm (IC 95 %: 100,1/112,2) ( $p = 0,010$ ). Del mismo modo, también se ha reducido de forma significativa el IMC, presentando antes 34,3 m/kg<sup>2</sup> (IC 95 %: 31,1/37,5) y después 33,4 m/kg<sup>2</sup> (IC 95 %: 30,7/36,1) ( $p = 0,047$ ). Por otra parte, las mujeres del grupo de

**Tabla II.** Comparación de las características sociodemográficas y epidemiológicas basales (T0) de ambos grupos con su valor p

Variables	Grupo de control T0 (n = 23) media e IC 95 %	Grupo de intervención T0 (n = 23) media e IC 95 %	Valor p
<i>Convivencia, n (%)</i>			
Sola	4 (17,4%)	5 (21,7%)	0,500
Pareja/familia	19 (82,6%)	18 (78,3%)	
<i>Ocupación, n (%)</i>			
Activa	10 (43,5%)	10 (43,5%)	0,617
No activa	13 (56,5%)	13 (56,5%)	
<i>Nivel de estudios, n (%)</i>			
No universitarios	20 (87%)	19 (82,6%)	0,500
Universitarios	3 (13%)	4 (17,4%)	
<i>Criterios de SM n (%)</i>			
C-cintura	23 (100%)	23 (100%)	1
C-presión arterial	22 (95,7%)	20 (87%)	0,304
C-HDL	11 (47,8%)	16 (69,6%)	0,115
C-triglicéridos	5 (21,7%)	10 (43,5%)	0,104
C-glucemia	17 (73,9%)	17 (73,9%)	0,631
<i>Número de criterios</i>			
3	16 (69,6%)	11 (47,8%)	0,280
4	5 (21,7%)	7 (30,4%)	
5	2 (8,7%)	5 (43,5%)	
<i>Antropométricas</i>			
Peso (kg)	84,6 (77,5/91,7)	84,4 (75,2/93,6)	0,967
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,9 (31,1/36,7)	34,3 (31,1/37,5)	0,838
Grasa corporal (%)	42,9 (40,5/45,2)	42,7 (39,7/45,7)	0,923
Cintura (cm)	109,9 (104/115,8)	109 (102,1/115,9)	0,831
<i>Hemodinámicas</i>			
Presión sistólica (mmHg)	141,6 (135,8/147,4)	131,3 (124,8/137,8)	0,018
Presión diastólica (mmHg)	86,4 (82,7/90)	83,8 (80,5/87,1)	0,292
Frecuencia cardíaca (p/m)	75,2 (70,4/80)	76,7 (71,5/81,9)	0,661
<i>Bioquímicas</i>			
C total (mg/dL)	209,4 (194,3/224,5)	227,2 (212/242,4)	0,093
c-LDL (mg/dL)	130,7 (115,2/146,1)	147,3 (132,9/161,7)	0,110
c-HDL (mg/dL)	54,7 (49,4/60,1)	51,9 (47/56,8)	0,424
c-VLDL (mg/dL)	23,4 (19,7/27,1)	27,8 (23,3/32,3)	0,119
Triglicéridos (mg/dL)	129,6 (96,6/162,7)	139 (116,3/161,6)	0,637
Glucosa (mg/dL)	119,1 (98,4/139,9)	110 (101,4/117,6)	0,681
Insulina (μU/mL)	12 (7,7/16,2)	9,7 (5,9/13,5)	0,419
HOMA-IR	3,6 (2,3/4,8)	2,7 (1,5/3,9)	0,331
Selenio, μg/L	103,1 (98,2/108,1)	99,8 (93,6/106,1)	0,386
AGPI ω-3	5,7 (4,8/6,5)	5 (4,4/5,7)	0,216

T0: preintervención; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %; n: número; %: porcentaje; SM: síndrome metabólico; C-cintura: criterio de cintura; C-presión arterial: criterio de presión arterial; c-HDL: criterio de lipoproteínas de alta densidad; C-triglicéridos: criterio de triglicéridos; C-glucemia: criterio de glucemia; IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos; m: metros; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; p/m: pulsaciones por minuto; mg/dL: miligramos por decilitro; μU/mL: microundidades por millilitro; μg/L: microgramos por litro; c total: colesterol total; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA-IR: índice HOMA de resistencia a la insulina; AGPI ω-3: ácido graso poliinsaturado omega-3. Valor p calculado con los test del chi cuadrado, de Wilcoxon y de la t de Student para muestras independientes.

control no presentaron cambios en las mismas variables al observar las mediciones de los dos períodos (Tabla III). Al comparar

estos datos entre ambos grupos una vez finalizada la intervención, estos no han presentado cambios significativos (Tabla IV).

**Tabla III.** Variables analizadas en los grupos de control e intervención antes y después de la intervención, con su valor de p. ANOVA de medidas repetidas. Datos expresados en medias e intervalos de confianza del 95 %

Variables	Grupo de control, media e IC 95 %			Grupo de intervención, media e IC 95 %			ANOVA <sup>a</sup>			$\eta^2$
	T0 n = 23	T1 n = 23	p	T0 n = 23	T1 n = 21	p	F	F	p	
<i>Antropométricas</i>										
Peso (kg)	84,6 (77,5/91,7)	85,1 (77,3/92,8)	0,690	84,4 (75,2/93,6)	83 (74,6/91,5)	0,064	1,88	0,178	0,043	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	33,9 (31,1/36,7)	33,8 (30,9/36,7)	0,668	34,3 (31,1/37,5)	33,4 (30,7/36,1)	0,047	2,41	0,128	0,054	
Grasa corporal (%)	42,9 (40,5/45,2)	43,7 (41,5/46)	0,110	42,7 (39,7/45,7)	42,7 (40,1/45,3)	0,971	1,78	0,190	0,041	
Cintura (cm)	109,9 (104/115,8)	108,4 (102,7/114,2)	0,153	109 (102/115,9)	106,1 (100,1/112,2)	0,010	0,28	0,596	0,007	
<i>Hemodinámicas</i>										
Presión sistólica, mmHg	141,6 (135,8/147,4)	131,4 (124,9/137,8)	< 0,001	131,3 (124,8/137,8)	129 (124,9/133,2)	0,347	6,07	0,018	0,126	
Presión diastólica, mmHg	86,4 (82,7/90)	84,4 (80,1/88,8)	0,203	83,8 (80,5/87,1)	84,2 (80,6/87,8)	0,739	1,48	0,230	0,034	
Frecuencia cardíaca (p/m)	75,2 (70,4/80)	72,5 (68/76,9)	0,201	76,7 (71,5/81,9)	76,1 (72/80,2)	0,737	0,81	0,373	0,019	
<i>Bioquímicas</i>										
c total (mg/dl)	209,4 (194,3/224,5)	211,6 (196,5/226,7)	0,709	227,2 (212/242,4)	229,4 (215/243,9)	0,698	0,00	0,994	0,000	
c-LDL (mg/dl)	130,7 (115,2/146,1)	127,2 (112,7/141,7)	0,746	147,3 (132,9/161,7)	147,1 (133,2/161)	0,971	0,05	0,824	0,001	
c-HDL (mg/dl)	54,7 (49,4/60,1)	57,4 (52,3/62,4)	0,025	51,9 (47/56,8)	57 (51,9/62)	< 0,001	2,96	0,093	0,066	
c-VLDL (mg/dl)	23,4 (19,7/27,1)	27,1 (21,5/32,6)	0,149	27,8 (23,3/32,3)	25,5 (20,8/30,2)	0,157	4,37	0,043	0,096	
Triglicéridos (mg/dl)	129,6 (96,6/162,7)	133,2 (106,3/160,2)	0,604	139 (116,3/161,6)	127,6 (104,1/151,1)	0,171	2,03	0,161	0,046	
Glucosa (m/dl)	119,1 (98,4/139,9)	113 (101,2/124,7)	0,456	110 (101,4/117,6)	112 (102,7/119,5)	0,359	0,77	0,386	0,018	
Insulina (μU/ml)	12 (7,7/16,2)	14,6 (9,9/19,3)	0,080	9,7 (5,9/13,5)	10,6 (7,2/14,1)	0,076	1,19	0,282	0,027	
HOMA-IR	3,6 (2,3/4,8)	4,5 (2,8/6,1)	0,190	2,7 (1,5/3,9)	3 (1,9/4,1)	0,084	0,78	0,382	0,019	
Selenio μg/L	103,1 (98,2/108,1)	98,6 (93,5/103,7)	0,014	99,8 (93,6/106,1)	107,5 (102/113)	< 0,001	27,57	0,000	0,396	
AGP I ω-3	5,7 (4,8/6,5)	8,2 (7,3/9,1)	0,001	5 (4,4/5,7)	8,3 (7,4/9,1)	< 0,001	0,68	0,412	0,016	

T0: preintervención; T1: postintervención; IC: 95 %: intervalo de confianza del 95 %; <sup>a</sup>ANOVA de medidas repetidas;  $\eta^2$ : efecto de tamaño del efecto; n: muestra; IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos; m: metros; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; mg/dl: miligramos por millilitro; mg/dt: miligramos por minuto;  $\mu$ U/ml: microunidades por millilitro;  $\mu$ g/L: microgramos por millilitro; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-VLDL: lipoproteínas de alta densidad; c-IDL: lipoproteínas de muy baja densidad; AGP I ω-3: ácido graso polinsaturado omega-3; valor de p calculado utilizando el test de la t de Student para muestras relacionadas.

**Tabla IV.** Contraste de las diferencias de medias entre ambos grupos al finalizar la intervención (T1- T0) y sus valores de p.  
Datos expresados en medias e intervalos de confianza del 95 %

Variables	Grupo de control, n = 23 Δ (T1-T0)] e IC 95 %	Grupo de intervención, n = 21 Δ (T1-T0)] e IC 95 %	p
<i>Antropométricas</i>			
Peso (kg)	0,4 (-1,8/2,7)	-1,3 (-2,8/0,1)	0,178
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,1 (-0,7/0,4)	-0,9 (-1,8/0)	0,128
Grasa corporal (%)	0,9 (-0,2/1,9)	0 (-0,8/0,8)	0,190
Cintura (cm)	-2 (-4,7/0,8)	-2,9 (-4,9/-0,8)	0,596
<i>Hemodinámicas</i>			
Presión sistólica (mmHg)	-10,2 (-14,8/-5,6)	-2,3 (-7,2/2,6)	0,018
Presión diastólica (mmHg)	-1,9 (-5/1,1)	0,4 (-2,1/2,9)	0,230
Frecuencia cardíaca (p/m)	-2,7 (-7,1/1,6)	-0,6 (-4,4/3,1)	0,450
<i>Bioquímicas</i>			
c total (mg/dl)	2,2 (-9,8/14,1)	2,2 (-9,6/14,1)	0,994
c-LDL (mg/dl)	-2 (-14,3/10,4)	0,2 (-10,8/10,5)	0,824
c-HDL (mg/dl)	2,6 (0,4/4,9)	5 (3,2/6,9)	0,093
c-VLDL (mg/dl)	1,9 (-0,7/4,5)	-2,3 (-5,6/1)	0,043
Triglicéridos (mg/dl)	3,6 (-10,6/17,8)	-11,3 (-28/5,3)	0,161
Glucosa (m/dL)	-6,2 (-23/-10,7)	1,5 (-3,6/6,7)	0,391*
Insulina (μU/mL)	2,7 (-0,3/5,7)	0,9 (-0,1/1,9)	0,282
HOMA-IR	0,7 (-0,5/1,9)	0,2 (0/0,5)	0,452
Selenio μg/L	-4,5 (-8/-1)	7,2 (3,7/10,8)	< 0,001
AGPI ω-3	2,5 (3,8/1,2)	3,2 (4,4/2)	0,412

Δ: media; T0: preintervención; T1: postintervención; IC: intervalo de confianza del 95 %; n: muestra; IMC: índice masa corporal; kg: kilogramos; m: metros; cm: centímetros; mmHg: milímetros de mercurio; p/m: pulsaciones por minuto; mg/dL: miligramos por decilitro; μU/mL: microunidades por mililitro; μg/L: microgramos por litro; c total: colesterol total; c-LDL: lipoproteínas de baja densidad; c-HDL: lipoproteínas de alta densidad; c-VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad; HOMA-IR: resistencia a la insulina; AGPI ω-3: ácido graso poliinsaturado omega-3. Valor de p calculado utilizando el test de la t de Student para muestras independientes y el test de la U de Man-Whitney\*.

## Variables hemodinámicas

En la evolución de las variables hemodinámicas no se han observado cambios ni en la PAD ni en la FC (Tablas III y IV). Tampoco se ha observado variación en la PAS del grupo experimental. Sin embargo, en el grupo de control ha disminuido significativamente después de la intervención, pasando de 141,6 mmHg (IC 95 %: 135,8/147,4) a 131,4 mmHg (IC 95 %: 124,9/137,8),  $p < 0,001$ . Por otra parte, el resultado de la comparación de la PAS entre ambos grupos no se ha tomado en consideración al no ser estos basalmente homogéneos (Tablas III y IV).

## Variables bioquímicas

Respecto al perfil lipídico, se han encontrado cambios significativos en el c-HDL, que ha aumentado en las mujeres de ambos grupos, siendo mayor la diferencia en el caso de las mujeres del grupo de intervención, siendo antes de 51,9 mg/dL (IC 95 %: 47/56,8) y después de 57 mg/dL (IC 95 %: 51,9/62) ( $p < 0,001$ ), que en los controles, antes con 54,7 mg/dL (IC 95 %: 49,4/60,1) y después con 57,4 mg/dL (IC 95 %: 52,3/62,4) ( $p = 0,025$ ) (Tabla III).

Al comparar las diferencias de medias en el perfil lipídico entre ambos grupos, el c-VLDL ha disminuido en el grupo experimental de forma significativa (controles: 1,9; IC 95 %: -0,7/4,5 y experimental: -2,3; IC 95 %: -5,6/1) ( $p = 0,043$ ) (Tabla IV).

No se han observado cambios significativos en las variables relacionadas con el metabolismo de la glucosa, ni en la evolución de cada grupo (Tabla III), ni entre ambos grupos una vez finalizada la intervención (Tabla IV).

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar si el consumo de productos lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y AGPI ω-3, en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, aumentaba los niveles de este oligoelemento a nivel plasmático (resultado principal) y conseguía mejorar los factores de riesgo cardiometabólico, objetivos que se han conseguido. Las mujeres del grupo experimental mejoraron con respecto a ellas mismas el perímetro de la cintura, el IMC, el c-HDL y el selenio, y este último parámetro, junto con el c-VLDL, también lo mejoraron con respecto a los controles.

Hace algunos años se realizó un estudio para comprobar si había deficiencia de selenio en la población española (16), estudio que situaba a la comunidad autónoma de Galicia entre las posibles afectadas. Atendiendo a estos antecedentes, se produce en Galicia (España) y comercializa en la Unión Europea y terceros países una leche enriquecida de forma natural con selenio y AGPI  $\omega$ -3 que se ha utilizado en el presente estudio (13). En nuestro trabajo, las mujeres del grupo experimental presentaban basalmente una media de selenio en plasma de 98,4  $\mu\text{g/L}$  (IC 95 %: 92,3/104,4), similar a la reportada por Lu y cols. en su trabajo de casos y controles sobre el síndrome metabólico (17). Tres meses después de tomar los lácteos que aportaban una cantidad media de selenio de 52,4  $\mu\text{g/día}$ , estas mujeres han pasado a tener en plasma 9,1  $\mu\text{g/L}$  más, resultado que está en línea con el trabajo de Hurts y cols. (18). Estos autores suplementaron uno de los brazos de su ECA con harina de cebollas cultivadas en suelos enriquecidos con selenio y mostraron, al igual que el presente estudio, que el incremento de este oligoelemento en la dieta puede mejorar los niveles plasmáticos del mismo. Curiosamente, las mujeres del grupo de control de nuestro trabajo disminuyeron su media tras la intervención, aspecto también observado en los controles del ECA de Faghihi y cols. (19). En ese trabajo, los autores estudiaban en una muestra de 70 sujetos con diabetes de tipo II el comportamiento de una suplementación de 200  $\mu\text{g/día}$  de selenio (mediante tabletas), pero en este caso, el placebo suministrado a los controles no contenía selenio. Este aspecto difiere de nuestro estudio, ya que los lácteos convencionales suministrados a las mujeres del grupo control aportaban una media de 12,7  $\mu\text{g/día}$  del microelemento, cantidad que, si bien podría ser limitada para producir incrementos relevantes del mismo a nivel plasmático, no tendría por qué ocasionar un descenso de la media una vez finalizado el estudio. Se podría argumentar ante este hecho que las mujeres participantes estaban diagnosticadas de síndrome metabólico y que en este síndrome la obesidad, que cursa como un estado proinflamatorio, resulta prevalente (20). También se sabe que, en circunstancias de inflamación sistémica, se pueden ver reducidas las concentraciones plasmáticas de selenio (21). No obstante, este infrecuente hallazgo requiere más investigación por parte de los autores.

Por otra parte, al estudiar el perímetro de la cintura y el IMC, nuestros resultados reflejan una mejora de ambas variables en las mujeres del grupo experimental, pues los dos parámetros se han reducido de forma significativa desde el inicio del estudio. Sin embargo, las mujeres del grupo de control no han variado en cuanto a estos mismos parámetros una vez finalizada la intervención. En la literatura se pueden encontrar resultados no coincidentes con los nuestros (22). No obstante, el trabajo de Wang y cols. (23) sí está en la misma línea. Estos autores observaron que una mayor ingesta de selenio, tanto en hombres como en mujeres, se asociaba inversamente a un menor perímetro de la cintura, IMC y porcentaje de grasa corporal. Así mismo, en el estudio de Zhong y cols. (24) también encontraron una asociación inversa entre la concentración del micronutriente con el IMC y la grasa corporal. Actualmente, como hemos comprobado, no hay consenso sobre la asociación entre el selenio y determinados

parámetros indicativos de obesidad. No obstante, en el presente estudio, las mujeres del grupo experimental alcanzaron una mayor concentración plasmática de selenio y en este grupo disminuyeron el perímetro de la cintura y el IMC, aspecto que coincide con una reciente revisión sistemática (25) en que parece que el selenio y las selenoproteínas juegan un papel esencial en la fisiología del tejido adiposo.

Respecto a los parámetros hemodinámicos, tanto la PAD como la FC no mostraron cambios después de la intervención, resultados coincidentes con otros estudios (26). Sin embargo, la PAS del grupo de control, que era en su medición basal significativamente superior a la del grupo de intervención, ha visto disminuido su valor de forma significativa tomando leche convencional. Este hecho se ha observado en diferentes trabajos y concretamente en una revisión sistemática (27) que informa de la inversa relación existente entre el consumo de productos lácteos y la hipertensión. Por otro lado, después de la intervención, la PAS de las mujeres del grupo experimental no se ha visto modificada y esta circunstancia podría deberse a que, aun partiendo de cifras patológicas, al estar estas próximas al rango de normalidad, este efecto reductor de los lácteos puede resultar limitado. Por último, la PAS de ambos grupos después de la intervención no se puede comparar, al no ser esta basalmente homogénea.

La relación entre selenio y perfil lipídico ha sido estudiada por diferentes investigadores y presenta resultados no concluyentes tanto en estudios longitudinales (28,17, 29) como en ECA (30-32). En el presente trabajo, las modificaciones del perfil lipídico se presentaron en dos parámetros. El c-HDL mejoró significativamente en ambos brazos del estudio, aunque el aumento fue superior en el grupo experimental. El otro parámetro, el colesterol VLDL, ha disminuido en las mujeres del grupo de intervención de forma significativa con respecto al grupo de control. En esta línea, es interesante recordar que muchos de los efectos beneficiosos de la leche y los derivados lácteos se deben a las interacciones entre los nutrientes y no solo a la acción de cada uno de esos nutrientes por separado (33); quizás por este motivo, la mejora de las cifras de c-HDL y VLDL ha podido producirse por estar enriquecida la leche con AGPI  $\omega$ -3. No obstante, no hemos observado diferencias relevantes entre las mujeres de ambos grupos y ante este extraño hallazgo podríamos sugerir la siguiente explicación: por una parte, hemos elegido el perfil de ácidos grasos en las membranas de los eritrocitos y no en el suero sanguíneo por ser igualmente fácil de obtener y porque, en general, se acepta que son representativos de lo que ocurre en otras membranas en relación con la acumulación de omega-6 ( $\omega$ -6) y  $\omega$ -3 en su estructura. La funcionalidad a partir de la incorporación de los ácidos grasos  $\omega$ -3 a las membranas celulares se ejerce a través de segundos mensajeros (eicosanoides) a partir de transformaciones enzimáticas (34). Una de ellas transforma el  $\omega$ -3 de la leche (en su mayoría ácido linolénico) en sus derivados EPA y DHA para su posterior incorporación a la membrana. Esta ruta enzimática es compartida por  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3, y su "entrada" a la transformación es por concurrencia competitiva, en función de la proporción entre ambos y la distinta afinidad enzimática por unos u otros. Esta cascada de transformación enzimática puede discriminar

negativamente a los  $\omega$ -3 como consecuencia del metabolismo alterado, y esto podría explicar el pobre incremento de este ácido graso en las membranas eritrocitarias de las mujeres del grupo experimental. No obstante, los resultados positivos se podrían justificar porque existen otras vías de funcionalidad de los  $\omega$ -3, como la vía epigenética, en la cual los ácidos grasos interactuarían directamente con los receptores nucleares, ejerciendo una modulación del metabolismo más específica que como elementos estructurales o reserva energética (34).

Por otra parte, y según sugieren Li y cols. (35), en el reemplazo de grasas saturadas por grasas no saturadas se observa una asociación inversa con las enfermedades cardiovasculares, siendo consistente esta observación con el trabajo publicado por Soto-Méndez y cols. (36), que han planteado que la fortificación de productos lácteos con fitosteroles y AGPI  $\omega$ -3 parece ser un buen enfoque para mejorar los biomarcadores de riesgo cardiométrabólico. Este hallazgo y otros en la misma línea (37) han supuesto que algunas importantes asociaciones, como la American Heart Association, planteen en sus guías sustituir los ácidos grasos saturados por los no saturados y, mejor aun, por los poliinsaturados (4).

Al igual que ocurre con las mediciones somáticas y con los lípidos en sangre, la asociación entre la suplementación con selenio y el metabolismo de la glucosa actualmente se considera controvertida (38). Esta variabilidad, e incluso contradicción, en los resultados obtenidos por diferentes investigadores podría tener su causa, entre otras, en el origen de la fuente de selenio utilizada (levadura selenizada, selenito de sodio o selenometionina sintética), los heterogéneos niveles basales de selenio en plasma de las poblaciones estudiadas o la variabilidad en las suplementaciones aportadas (38). En nuestro trabajo no hemos observado cambios significativos en los parámetros relacionados con el metabolismo de la glucosa, y estos se han mantenido en similares niveles después de la intervención, aspecto que coincide con otro reciente trabajo (39).

En cuanto a las fortalezas del presente estudio, destacaremos que la muestra era homogénea y con unas particularidades muy concretas, ya que el perfil de la mujer en la etapa posmenopáusica resulta muy diferente al de otras fases de la vida y en él se hacen patentes riesgos para la salud que necesitan estudiarse en profundidad (40). Además, debemos tener en cuenta que en gran parte de las investigaciones que tratan las patologías de la esfera cardiovascular se incluyen mayoritariamente varones y esta práctica dificulta un mejor conocimiento de esta enfermedad en las mujeres.

Otra particularidad a destacar del presente trabajo, es la característica especial del producto ensayado, que además de llevar más de 10 años comercializado, no se trata de un suplemento alimenticio sino de leche, un alimento completo, que además se distingue de otras leches por una alimentación específica aportada a las vacas y que estas incorporan de forma natural a los propios nutrientes de la leche.

Por otra parte, hasta el momento no se han realizado trabajos que valoren el efecto de una intervención alimentaria con lácteos enriquecidos de forma natural en selenio y AGPI  $\omega$ -3 en mujeres

posmenopáusicas con síndrome metabólico. Si bien está reconocido el beneficioso efecto que supone el consumo de grasas con un perfil metabólicamente más saludable como los AGPI  $\omega$ -3 (4), los suplementos de selenio han planteado cierta controversia. No obstante, la cantidad de selenio suplementada con los lácteos Únicla en este ensayo ha conseguido que las mujeres del grupo experimental alcancen cifras de selenio en plasma consideradas óptimas (8) e incluso pudiesen mejorar dos de los cinco criterios diagnósticos del síndrome metabólico.

Entre las limitaciones encontradas en el presente trabajo hemos de señalar que la muestra era pequeña y que, aunque permitió detectar diferencias significativas, el efecto de la intervención debe considerarse con cautela. Así mismo, al tratarse de una población local, la posibilidad de generalizar los hallazgos es limitada, ya que solo hubo un entorno de estudio. Por ello sería interesante realizar nuevos trabajos con muestras mayores y con participantes de lugares geográficos diversos. Por otra parte, aunque inevitable en los ECA, el posible sesgo de atracción, por el abandono de los sujetos a estudio durante la recolección de datos (dejar de participar, rehusar seguir colaborando, fallecimiento, cambio de ciudad, etc.), en nuestro estudio la tasa de abandono se situó en el 4,3 %, pudiéndose considerar este un valor aceptable.

## CONCLUSIONES

Con este estudio se ha evidenciado que, en una muestra de mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico, una intervención alimentaria con lácteos enriquecidos de forma natural con selenio y AGPI  $\omega$ -3 puede resultar una estrategia eficaz para mejorar el nivel plasmático de selenio y de c-VLDL, así como algunos de los parámetros definitorios del síndrome metabólico, como el perímetro de la cintura y el colesterol unido a HDL. Sería interesante comprobar si en una muestra más amplia se pueden confirmar estos resultados.

## FINANCIACIÓN

Estudio realizado con fondos del Proyecto METASIN (código IDI-20150574), enmarcado en el Programa Estratégico de Consorcios de Investigación.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Ismael Martínez Lede es empleado del Departamento de Investigación y Desarrollo de Cooperativas Lácteas Unidas. El resto de los autores no presentan ningún conflicto de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic Syndrome: Sex Related Cardiovascular Risk and Therapeutic Approach. *Curr Med Chem* 2017;24:2602-27. DOI: 10.2174/092986732466170710121145

2. Lin H, Zhang L, Zheng R, Zheng Y. The prevalence, metabolic risk and effects of lifestyle intervention for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis: A PRISMA-compliant article. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e8838. DOI: 10.1097/MD.00000000000008838
3. Guo X, Li X, Shi M, Li D. n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Metabolic Syndrome Risk: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:703. DOI: 10.3390/nu9070703
4. Yu E, Hu FB. Dairy products, dairy fatty acids, and the prevention of cardiometabolic disease: a review of recent evidence. *Curr Atheroscler Rep* 2018;20:24. DOI: 10.1007/s11883-018-0724-z
5. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34:575-84. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
6. Wang Y, Gao X, Pedram P, Shahidi M, Du J, Yi Y, et al. Significant beneficial association of high dietary selenium intake with reduced body fat in the CODING study. *Nutrients* 2016;24. DOI: 10.3390/nu8010024
7. Unión Europea. Reglamento (UE) nº 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) nº 1924/2006 y (CE) nº 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE de la Comisión". Diario Oficial De La Unión Europea 2011;304:18-63.
8. European Food Safety Authority (EFSA) Dietary reference values for nutrients Summary report. EFSA Supporting Publications 2017;14(12):e15121E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
9. López-Bellido Garrido FJ, López Bellido L. Selenio y salud: valores de referencia y situación actual de la población española. *Nutr Hosp* 2013;28:1396-406. DOI: 10.3305/nh.2013.28.5.6634
10. Agencia Española de Nutrición y Seguridad Alimentaria. Evaluación Nutricional de la Dieta Española. I Energía y Macronutrientes. Sobre datos de la Encuesta Nacional de Ingesta Dietética (ENIDE). Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012.
11. Roibás L, Martínez I, Goris A, Barreiro R, Hospido A. An analysis on how switching to a more balanced and naturally improved milk would affect consumer health and the environment. *Sci Total Environ* 2016;566:685-97. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2016.05.141
12. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
13. Muñiz-Naveiro O, Domínguez-González R, Bermejo-Barrera A, Cocho de Juan JA, Fraga Bermúdez JM, Goris Pereiras A, et al. Selenium content and distribution in cow's milk supplemented with two dietary selenium sources. *J Agric Food Chem* 2005;53:9817-22. DOI: 10.1021/jf050155w
14. Soto Rodríguez A, García Soidán JL, Arias Gómez MJ, Leirós Rodríguez R, del Álamo Alonso A, Pérez-Fernández MR. Síndrome metabólico y grasa visceral en mujeres con un factor de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp* 2017;34:863-8. DOI: 10.20960/nh.1085
15. Asmar R, Khabouth J, Topouchian J, El Feghali R, Mattar J. Validation of three automatic devices for self-measurement of blood pressure according to the International Protocol: The Omron M3 Intellisense (HEM-7051-E), the Omron M2 Compact (HEM 7102-E), and the Omron R3-I Plus (HEM 6022-E). *Blood Press Monit* 2010;15:49-54. DOI: 10.1097/MBP.0b013e3283354b11
16. Olza J, Aranceta-Bartrina J, González-Gross M, Ortega RM, Serra-Majem L, Varela-Moreiras G, et al. Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins A, E and C in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *Nutrients* 2017;9:697. DOI: 10.3390/nu9070697
17. Lu Ch, Chang H, Yang K, Chiang C, Yao C, Huang K. Gender Differences with Dose-Response Relationship between Serum Selenium Levels and Metabolic Syndrome—A Case-Control Study. *Nutrients* 2019;11:477. DOI: 10.3390/nu11020477
18. Hurst R, Armah CN, Dainty JR, Hart DJ, Teucher B, Goldson AJ, et al. Establishing optimal selenium status: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:923-31. DOI: 10.3945/ajcn.2009.28169
19. Faghihi T, Radfar M, Barmal M, Amini P, Qorbani M, Abdollahi M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of selenium supplementation in patients with type 2 diabetes: effects on glucose homeostasis, oxidative stress, and lipid profile. *Am J Ther* 2014;21:491-5. DOI: 10.1097/MJT.0b013e318269175f
20. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol* 2018;34:575-84. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.12.005
21. Duncan A, Talwar D, McMillan DC, Stefanowicz F, O'Reilly DSJ. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *Am J Clin Nutr* 2012;95:64-71. DOI: 10.3945/ajcn.111.023812
22. Spina A, Guallar E, Rayman MP, Tigbe W, Kandala N, Stranges S. Anthropometric indices and selenium status in British adults: the UK National Diet and Nutrition Survey. *Free Radic Biol Med* 2013;65:1315-21. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.09.025
23. Wang Y, Gao X, Pedram P, Shahidi M, Du J, Yi Y, et al. Significant beneficial association of high dietary selenium intake with reduced body fat in the CODING study. *Nutrients* 2016;8:24. DOI: 10.3390/nu8010024
24. Zhong Q, Lin R, Nong Q. Adiposity and serum selenium in US adults. *Nutrients* 2018;10:727. DOI: 10.3390/nu10060727
25. Tinkov AA, Ajsovskova OP, Filippini T, Zhou J, Lei XG, Gatiatulina ER, et al. Selenium and Selenoproteins in Adipose Tissue Physiology and Obesity. *Biomolecules* 2020;10:658. DOI: 10.3390/biom10040658
26. Kuruppu D, Hendrie HC, Yang L, Gao S. Selenium levels and hypertension: a systematic review of the literature. *Public Health Nutr* 2014;17:1342-52. DOI: 10.1017/S1368980013000992
27. Ralston RA, Lee JH, Truby H, Palermo CE, Walker KZ. A systematic review and meta-analysis of elevated blood pressure and consumption of dairy foods. *Journal of human hypertension* 2012;26:3-13. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jhh20113>
28. Oo SM, Misu H, Saito Y, Tanaka M, Kato S, Kita Y, et al. Serum selenoprotein P, but not selenium, predicts future hyperglycemia in a general Japanese population. *Scientific Reports* 2018;8:1-10. DOI: 10.1038/s41598-018-35067-2
29. Liu A, Xu P, Gong C, Zhu Y, Zhang H, Nie W, et al. High serum concentration of selenium, but not calcium, cobalt, copper, iron, and magnesium, increased the risk of both hyperglycemia and dyslipidemia in adults: A health examination center based cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol* 2020;59:126470. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126470
30. Rayman MP, Stranges S, Griffin BA, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Effect of supplementation with high-selenium yeast on plasma lipids: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:656-65. DOI: 10.7326/0003-4819-154-10-201105170-00005
31. Cold F, Winther KH, Pastor-Barriuso R, Rayman MP, Guallar E, Nybo M, et al. Randomised controlled trial of the effect of long-term selenium supplementation on plasma cholesterol in an elderly Danish population. *Br J Nutr* 2015;114:1807-18. DOI: 10.1017/S0007114515003499
32. Duarte GBS, Reis BZ, Rogero MM, Vargas-Mendez E, Júnior FB, Cercato C, et al. Consumption of Brazil nuts with high selenium levels increased inflammation biomarkers in obese women: A randomized controlled trial. *Nutrition* 2019;63:162-8. DOI: 10.1016/j.nut.2019.02.009
33. Astrup A. Yogurt and dairy product consumption to prevent cardiometabolic diseases: epidemiologic and experimental studies. *Am J Clin Nutr* 2014;99:1235S-42S. DOI: 10.3945/ajcn.113.073015
34. Sanhueza J, Durán S, Torres J. Los ácidos grasos dietarios y su relación con la salud. *Nutrición Hospitalaria* 2015;32:1362-75. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9276
35. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiue SE, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease: a prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1538-48. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.055
36. Soto-Méndez MJ, Rangel-Huerta OD, Ruiz-López MD, Martínez de Victoria E, Anguita-Ruiz A, Gil A. Role of functional fortified dairy products in cardiometabolic health: A systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *Adv Nutr* 2019;10:S251-71. DOI: 10.1093/advances/nmz001
37. Chen M, Li Y, Sun Q, Pan A, Manson JE, Rexrode KM, et al. Dairy fat and risk of cardiovascular disease in 3 cohorts of US adults. *Am J Clin Nutr* 2016;104:1209-17. DOI: 10.3945/ajcn.116.134460
38. Ogawa-Wong AN, Berry MJ, Seale LA. Selenium and metabolic disorders: an emphasis on type 2 diabetes risk. *Nutrients* 2016;8:80. DOI: 10.3390/nu8020080
39. Najib FS, Poordast T, Nia MR, Dabbaghmanesh MH. Effects of selenium supplementation on glucose homeostasis in women with gestational diabetes mellitus: A randomized, controlled trial. *Int J Reprod Biomed* 2019;18:57-64. DOI: 10.18502/ijrbm.v18i1.6201
40. Duman M, Timur Taşhan S. The effect of sleep hygiene education and relaxation exercises on insomnia among postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Pract* 2018;24:e12650. DOI: 10.1111/ijn.12650



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### Influencia de los carotenoides sobre los marcadores de riesgo cardiometabólico en mujeres peri y posmenopáusicas

*Influence of dietary carotenoids on biomarkers of cardiometabolic risk in peri- and post-menopausal women*

Aina Tomás Luiz<sup>1,2</sup>, Gala Martín Pozuelo<sup>1</sup>, Inmaculada González Navarro<sup>1</sup>, Laura Elvira Torales<sup>1</sup>, Helena Ponce<sup>1</sup>, Rocío González Barrio<sup>1,2</sup>, Javier García Alonso<sup>1,2</sup> y María Jesús Periago<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Tecnología de los Alimentos, Nutrición y Bromatología. Facultad de Veterinaria. Campus de Excelencia Regional "Campus Mare Nostrum". Campus Universitario de Espinardo. Murcia. <sup>2</sup>Nutrición y Bromatología. Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB). Universidad de Murcia. Murcia

#### Resumen

**Introducción:** durante la menopausia hay una mayor tendencia a la obesidad y el depósito de grasa visceral, aumentando el riesgo cardiometabólico.

**Objetivos:** evaluar mediante un estudio de intervención el efecto del consumo de carotenoides sobre los biomarcadores relacionados con el riesgo cardiometabólico en mujeres peri y posmenopáusicas.

**Métodos:** se seleccionaron 12 mujeres peri y posmenopáusicas, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular pero con algún factor de riesgo cardiometabólico. Durante 4 semanas se suplementó su dieta con zumo de naranja-zanahoria, zumo de tomate y espinacas cocidas, proporcionando una ingesta de 415 mg de carotenoides totales a la semana (carotenos, criptoxantina, licopeno y luteína + zeaxantina). En el momento inicial ( $T_0$ ) y en el final ( $T_F$ ) se midieron los parámetros antropométricos y se analizaron los parámetros bioquímicos, los carotenoides plasmáticos y los biomarcadores de estrés oxidativo, de inflamación y de función endotelial.

**Resultados:** en el  $T_F$  se observaron cambios significativos, disminuyendo el colesterol unido a LDL y el índice aterogénico, y aumentando el colesterol-HDL. Los carotenoides plasmáticos se incrementaron significativamente ( $p < 0,05$ ) de 0,56 µg/ml en el  $T_0$  hasta 1,22 µg/ml en el  $T_F$ . Paralelamente se observaron cambios significativos ( $p < 0,05$ ) en los biomarcadores de estrés oxidativo e inflamación, disminuyendo la proteína C-reactiva y el malonaldehído, y aumentando la adiponectina. Por el contrario, los biomarcadores de daño endotelial (sVCAM y sICAM) y la capacidad antioxidante (ORAC) no mostraron cambios tras la intervención.

**Conclusiones:** el consumo de carotenoides aumenta los niveles plasmáticos de carotenoides y disminuye la dislipemia aterogénica, y mejora los biomarcadores de inflamación y el estrés oxidativo, lo que está relacionado con una disminución del riesgo cardiometabólico.

#### Palabras clave:

Carotenoides. Riesgo cardiometaobólico. Estrés oxidativo. Inflamación. Menopausia. Mujeres.

Recibido: 29/03/2021 • Aceptado: 28/06/2021

Contribuciones de los autores: concepción, diseño del estudio y captación de fondos: MJP y JGA. Reclutamiento de voluntarias y registro de datos antropométricos y recogida y preparación de muestras biológicas: AT, GMP, ING y MJP. Análisis de muestras biológicas: AT, ING, LET y GMP. Análisis de los datos: AT, MJP, RGB y JGA. Redacción del manuscrito: AT, HP y MJP.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiación: el presente estudio ha sido financiado por el proyecto 20904/PI/2018 de la Fundación Séneca (Agencia de Ciencia y Tecnología de la Región de Murcia).

Tomás Luiz A, Martín Pozuelo G, González Navarro I, Torales LE, Ponce H, González Barrio R, García Alonso J, Periago MJ. Influencia de los carotenoides sobre los marcadores de riesgo cardiometabólico en mujeres peri y posmenopáusicas. Nutr Hosp 2021;38(5):993-1001

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03624>

#### Correspondencia:

María Jesús Periago. Departamento de Tecnología de los Alimentos, Nutrición y Bromatología. Facultad de Veterinaria. Campus de Excelencia Regional "Campus Mare Nostrum". Campus Universitario de Espinardo. 30071 Murcia  
e-mail: mjperi@um.es

## Abstract

**Background:** peri- and post-menopausal women exhibit a high tendency towards obesity and visceral fat deposition, which increases cardiometabolic risk.

**Objective:** to evaluate through a prospective nutritional study the effect of carotenoid consumption on cardiometabolic risk biomarkers in peri- and post-menopausal women.

**Material and methods:** twelve peri- and post-menopausal women without previous symptoms of cardiovascular disease, but with some cardiometabolic risk factor, were recruited. Their diet was supplemented during 4 weeks with orange-carrot juice, tomato juice, and boiled spinach, providing 415 mg of total carotenoids/week (carotenes, cryptoxanthin, lycopene, and lutein + zeaxanthin). At the beginning ( $T_0$ ) and at the end ( $T_F$ ) of the intervention period blood samples were drawn to measure biochemical parameters, oxidative stress, inflammation and endothelial function biomarkers, and plasma carotenoid levels.

**Keywords:**

Carotenoids.  
Cardiometabolic  
risk. Oxidative  
stress. Inflammation.  
Menopause. Women.

**Results:** at  $T_F$  a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in LDL-cholesterol and atherogenic index, and an increase in HDL-cholesterol were observed. Plasma carotenoids increased significantly ( $p < 0.05$ ) from 0.56 µg/mL at  $T_0$  to 1.22 µg/mL at  $T_F$ . Concurrently, a shift in oxidative stress and inflammation biomarkers was detected, with a decrease in plasma C-reactive protein and malonaldehyde levels, and an increase in adiponectin. However, endothelial dysfunction biomarkers (sVCAM and sICAM) and total antioxidant capacity remained unchanged.

**Conclusions:** dietary supplementation with carotenoids leads to an increase in plasma carotenoids, a decrease in atherogenic dyslipidemia, and an improvement in oxidative stress and inflammation biomarkers, which indicates a reduction in cardiometabolic risk.

## INTRODUCCIÓN

Tras el climaterio se produce un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que va asociado a la edad a la que se inicia la menopausia (1,2). Durante la menopausia, como consecuencia de la depleción hormonal, se producen alteraciones de la homeostasis energética que se acompañan de un incremento del peso corporal, con mayor tendencia a la obesidad y al depósito de grasa visceral, aumentando el riesgo cardiometabólico (3,4). En las situaciones de obesidad, y asociado al síndrome metabólico, se produce un cuadro de inflamación de bajo grado que, perpetuado en el tiempo, podría dar lugar a complicaciones cardiovasculares. En los adipocitos, debido a la acumulación de grasa intracelular y a la oxidación de los ácidos grasos, se desarrolla una reacción de lipotoxicidad con formación de radicales libres, lo que conlleva la síntesis de citoquinas proinflamatorias (TNF-α, IL-6 e IL-1), disminuyendo la secreción de adiponectina, como adiponectina antiinflamatoria. En consecuencia, se desencadena una reacción inflamatoria (5).

Los carotenoides son uno de los principales antioxidantes alimentarios y, en España, el 89 %, 68 % y 97,1 % del β-caroteno, la luteína + zeaxantina y el licopeno proceden del consumo de frutas y vegetales (6), aunque la ingesta varía en función de la época del año y del estatus socioeconómico y cultural (7). Los principales carotenoides son: α-caroteno, β-caroteno, β-cryptoxantina, licopeno, zeaxantina y luteína. Estos constituyen el 70 % de los carotenoides circulantes en el plasma y acumulados en los tejidos humanos (7). Además de su función antioxidante, algunos carotenoides son precursores de la vitamina A y otros retinoides, que juegan un papel importante en el ciclo visual y en la regulación de los genes vinculados a muchos procesos fisiológicos y del desarrollo embrionario y fetal, la diferenciación celular y el control metabólico (8).

En el estudio CARDIA, en el que se estudió la relación entre los niveles plasmáticos de carotenoides y los marcadores de enfermedad cardiovascular en la población de Estados Unidos (hombres y mujeres) durante 15 años, se observó que los niveles

de carotenoides plasmáticos estaban inversamente asociados a la incidencia de la hipertensión y que, en el caso de los fumadores, reducían el estrés oxidativo, la inflamación y la función endotelial, lo que indica su papel en la prevención del riesgo cardiovascular (9,10). Los resultados del proyecto Flamenco han descrito que una alta adherencia a la dieta mediterránea se asocia a un menor riesgo cardiometabólico en las mujeres peri y posmenopáusicas, al disminuir los niveles de colesterol plasmático, triglicéridos y proteína C-reactiva (PCR), reduciéndose también la frecuencia cardíaca en reposo, en comparación con las mujeres que presentaban una adherencia baja o media (11). Teniendo en cuenta la importancia que tienen los cambios del estilo de vida, incluida la dieta, para las mujeres en esta etapa de la vida (12), el objetivo del presente estudio ha sido estudiar el efecto de la suplementación de la dieta con alimentos ricos en carotenoides sobre los parámetros y biomarcadores relacionados con el riesgo cardiometabólico en mujeres peri y posmenopáusicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### DISEÑO EXPERIMENTAL

En el presente estudio se ha realizado un estudio de intervención experimental en una población de mujeres peri y posmenopáusicas, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular (ECV) y con algún factor de riesgo cardiometabólico. Los criterios de inclusión fueron: amenorrea de 6 o más meses, sobrepeso y obesidad, índice cintura-cadera > 0,85, porcentaje de grasa > 32 %, niveles de lípidos plasmáticos elevados, dislipemia aterogénica, hipertensión, fumadora, sin tratamiento con suplementos de vitaminas o minerales. Se reclutaron 12 voluntarias dentro de la comunidad de la Universidad de Murcia (España), con una edad comprendida entre 49 y 57 años y con un nivel socioeducativo similar. Las voluntarias fueron informadas individualmente del estudio de intervención y tras firmar el consentimiento informado, y durante 28 días, suplementaron su

**Tabla I.** Contenido de carotenoides, expresado en mg/kg de producto fresco en los diferentes alimentos utilizados en el estudio de intervención

Carotenoides	Espinacas cocidas	Zumo de naranja y zanahoria	Zumo de tomate
Luteína + zeaxantina	70,97 ± 5,34	-	-
β-cryptoxantina	-	69,47 ± 2,09	-
α-caroteno	69,45 ± 0,9	76,9 ± 3,54	-
β-caroteno	116,69 ± 3,25	89,68 ± 6,1	72,52 ± 0,04
Licopeno	-	-	154,31 ± 4,66
Carotenoides totales	257,11 ± 7,39	236,04 ± 11,73	226,83 ± 4,7
Carotenoides ingeridos a la semana (mg/semana)	102,8	177,03	136,09

dieta semanal con alimentos comerciales proporcionados por los investigadores. Los productos seleccionados fueron alimentos ricos en los principales carotenoides dietéticos (luteína + zeaxantina, β-cryptoxantina, α-caroteno, β-caroteno y licopeno) con las siguientes concentraciones de carotenoides totales: 257,11 mg/kg para las espinacas cocidas, 236,04 mg/kg para el zumo de naranja y zanahoria, y 226,83 mg/kg para el zumo de tomate (Tabla I). Las voluntarias ingirieron a la semana 400 g de espinacas, 750 ml de zumo de naranja-zanahoria y 600 ml de zumo de tomate, que proporcionaron 102,8, 177,03 y 136,09 mg de carotenoides, respectivamente, dando lugar a una ingesta semanal de 415 mg carotenoides totales (Tabla I). Al inicio ( $T_0$ ) y al final ( $T_f$ ) del periodo de intervención se registraron los datos antropométricos y se realizó una extracción de sangre de la vena antecubital en ayunas para el análisis de los diferentes parámetros, considerando para cada voluntaria la muestra inicial como control. Las muestras de sangre y suero se utilizaron para los análisis hematológicos y bioquímicos. Para la obtención del plasma, las muestras de sangre fueron centrifugadas a 3500 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Posteriormente, las muestras de plasma se alicuotaron y congelaron a una temperatura de -80 °C, hasta la realización de los análisis posteriores. El protocolo experimental fue aprobado por la Comisión de Ética de la Investigación de la Universidad de Murcia (ID1476/2017 e ID2614/2019). El estudio se llevó a cabo en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos, siguiéndose a estos efectos los contenidos de la Declaración de Helsinki. Los datos recogidos fueron tratados de forma leal y lícita con sujeción en todo momento a los principios y derechos recogidos en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

## RECOGIDA DE DATOS ANTROPOMÉTRICOS

Se registraron los siguientes datos: peso, altura, índice de masa corporal (IMC), porcentaje de grasa e índice cintura-cadera (ICC). Para la toma de datos se utilizaron una báscula (TANITA® MC 780-P), un tallímetro y una cinta métrica flexible.

## PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

Entre los parámetros bioquímicos se analizaron los niveles de glucosa, ácido úrico, lipoproteína (a), colesterol total, triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el índice aterogénico (IA). El análisis bioquímico se realizó en un laboratorio de análisis clínicos.

## BIOMARCADORES DE ESTRÉS OXIDATIVO

Para evaluar el estrés oxidativo se analizaron en el plasma la capacidad antioxidante y la concentración de malonaldehído (MDA). La capacidad antioxidante hidrofílica del plasma se determinó con la técnica ORAC (*Oxygen Radical Absorbance Capacity*) y se expresó en forma de mmol de equivalentes de Trolox (TE)/L. Para el análisis se siguió la metodología descrita por Prior y cols. (13), y se utilizó un lector de microplacas multimodal (Synergy HT BioTek, Winooski, VT, Estados Unidos).

La determinación de la concentración plasmática de MDA se realizó por HPLC de acuerdo con el método descrito por Mateos y cols. (14). Para la separación cromatográfica se utilizó una columna de fase reversa LiChroCART RP-18 (250 mm x 4 mm x 5 µm de tamaño de partícula), acoplada a una pre-columna del mismo material de 4 mm de longitud (Merck, Alemania). Inicialmente se realizó una hidrólisis alcalina combinando 250 µl de plasma con 50 µl NaOH 6 M e incubando la mezcla en un baño termostático a 60 °C durante 30 min. Finalizado el proceso, se adicionaron 125 µl de ácido perclórico al 35 % para conseguir la precipitación de las proteínas. Se agitó en un vórtex y se centrifugó a 14.000 rpm durante 10 min y a 4 °C. Una alícuota de 350 µl de sobrenadante se sometió a un proceso de derivatización con 25 µl de 2,4-dinitrofenilhidracina (Fluka, Suiza), incubándose a temperatura ambiente durante 30 min protegido de la luz. Finalmente se filtró la muestra con un filtro de 0.2 µm y se injectaron 100 µl en el HPLC. La separación de los compuestos se realizó con un gradiente isocrático, utilizando como fase móvil una mezcla compuesta por agua con un

1 % de ácido acético (v/v) y acetonaítrilo (62:38, v/v) con un flujo de 0,6 ml/min a 25 °C durante 30 minutos. La cuantificación del MDA se realizó a 310 nm. Los resultados se expresaron como nmol/ml de plasma.

## BIOMARCADORES DE INFLAMACIÓN Y FUNCIÓN ENDOTELIAL

Como biomarcadores de inflamación y función endotelial se analizaron las concentraciones de adiponectina y de moléculas solubles de adhesión intercelular (sICAM-1) y vascular (sVCAM-1) con kits de ELISA-sandwich en microplacas (Elabscience, EE UU), utilizando un lector de microplacas multimodal (Synergy HT Bio-Tek, Winooski, EE UU) y siguiendo en todo momento el protocolo de análisis descrito por el fabricante. También se determinó la concentración plasmática de la proteína C-reactiva ultrasensible, que fue analizada en el laboratorio de análisis clínicos que realizó las determinaciones bioquímicas.

## ANÁLISIS DE CAROTENOIDEOS PLASMÁTICOS

La determinación y cuantificación de carotenoides se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento de extracción líquido-líquido con algunas modificaciones (15,16). En primer lugar se procedió a la desproteinización de las muestras, disolviendo 400 µl de plasma con 800 µl de etanol, que se agitaron en un vórtex durante 45 segundos. Una vez precipitadas las proteínas se procedió a la extracción de los carotenoides añadiendo 1 ml de hexano/BHT (100 mg/l) como agente antioxidante. Seguidamente, la mezcla se agitó durante 1 minuto y se centrifugó a 23.448 rpm durante 5 minutos a 4 °C. El sobrenadante se transfirió a un tubo de recolección, repitiéndose la extracción. Ambos sobrenadantes se combinaron y se evaporaron bajo una corriente de N<sub>2</sub> hasta la sequedad. Por último, el residuo se reconstituyó en 300 µl de terc-butilmetyl-éter/metanol (1/1, v/v), se homogenizó con un vórtex, se filtró con un filtro de jeringa de PTFE con poros de 0,2 µm de tamaño (VWR International, EE. UU.).

Las muestras se analizaron con un equipo de HPLC (Agilent 1200, Alemania) utilizando una columna C<sub>30</sub> (250 mm x 4,6 mm y 5 µm de tamaño de partícula) (Trentec, Alemania), usando las

condiciones descritas por Elvira-Torales y cols. (17) utilizando patrones puros de licopeno, luteína y zeaxantina, y β-caroteno para cuantificar el contenido de carotenoides.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el tratamiento estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS) 24.0 para Windows (IBM, EE UU). Se llevó a cabo un análisis descriptivo, expresando los datos de los diferentes parámetros del estudio como valor medio y desviación estándar. Se determinó la normalidad de las muestras mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y se realizó una comparación entre las medias de los datos iniciales y finales de un mismo parámetro dentro de cada grupo con la prueba de la "t" de Student (para muestras normales) y la de Wilcoxon (para muestras no normales), con un nivel de significación de  $p < 0,05$ , con el fin de detectar posibles cambios producidos a lo largo del periodo de intervención. Además, se realizó una correlación bivariada de Pearson para establecer la correlación entre los parámetros analizados.

## RESULTADOS

La tabla II muestra los datos antropométricos al inicio y al final del estudio. Las doce voluntarias presentaron un peso medio inicial de 74 kg y una altura media de 158 cm, mostrando un IMC ligeramente superior a 29 kg/m<sup>2</sup>. El porcentaje de grasa fue del 39 % y el ICC fue superior a 0,85. No hubo cambios en los datos antropométricos entre el inicio y el final del estudio ya que las voluntarias siguieron su dieta habitual.

La tabla III muestra los parámetros bioquímicos plasmáticos al inicio y al final del periodo de intervención. De los parámetros analizados, se observaron cambios estadísticamente significativos entre ambas mediciones en las proteínas y el perfil lipídico. Concretamente, el colesterol-LDL disminuyó significativamente (de 142,7 a 111,8 mg/dl;  $p < 0,001$ ) mientras que las fracciones de colesterol VLDL y HDL, así como los TG plasmáticos, aumentaron significativamente. Los cambios del perfil lipídico se acompañaron de una disminución significativa ( $p < 0,001$ ) del IA.

**Tabla II.** Datos antropométricos de las voluntarias al inicio ( $T_I$ ) y al final del periodo de intervención ( $T_F$ )\*

Parámetros	Valor $T_I$	Valor $T_F$	p
Peso (kg)	74,4 ± 11,4	73,5 ± 11,2	0,117
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,3 ± 3,7	29,1 ± 3,6	0,118
Porcentaje de grasa (%)	39,9 ± 6,0	39,2 ± 5,8	0,077
Altura (m)		1,6 ± 0,05	
ICC		0,9 ± 0,06	

\*Datos expresados como media y desviación estándar. Nivel de significación en  $p < 0,05$ .

**Tabla III.** Datos bioquímicos de las voluntarias al inicio ( $T_I$ ) y al final del estudio de intervención ( $T_F$ ), y valores de referencia recomendados que indican bajo riesgo cardiometabólico<sup>1</sup>

Parámetros	Valor $T_I$	Valor $T_F$	p	Valores de referencia*
Proteínas (mg/dl)	7,1 ± 0,5	6,6 ± 0,4	< 0,001	6,4-8,3
Glucosa (mg/dl)	100,4 ± 32,8	100,3 ± 36,2	0,956	0-105
Ácido úrico (mg/dl)	4,3 ± 1,6	4,2 ± 1,4	0,537	2,5-6,8
Colesterol total (mg/dl)	231,9 ± 35,8	222,0 ± 35,3	0,156	< 200
LDL (mg/dl)	142,7 ± 32,0	111,8 ± 35,3	< 0,001	130
VLDL (mg/dl)	20,2 ± 10,4	24,3 ± 10,9	0,043	≤ 35
HDL (mg/dl)	68,9 ± 11,9	85,9 ± 17,1	< 0,001	45-120
TG (mg/dl)	101,2 ± 51,9	121,7 ± 53,9	0,047	40-150
Lipoproteína (a) (mg/dl)	33,2 ± 33,5	36,5 ± 36,4	0,144	≤ 20
IA	3,5 ± 0,8	2,7 ± 0,8	< 0,001	3,3-4,4

\*Datos expresados como media y desviación estándar. Nivel de significación en p < 0,05. \*Valores de referencia proporcionados por Laboratorios Munuera S.L.U.

**Tabla IV.** Concentración plasmática de carotenoides y biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial al inicio ( $T_I$ ) y al final del periodo de intervención ( $T_F$ )<sup>1</sup>

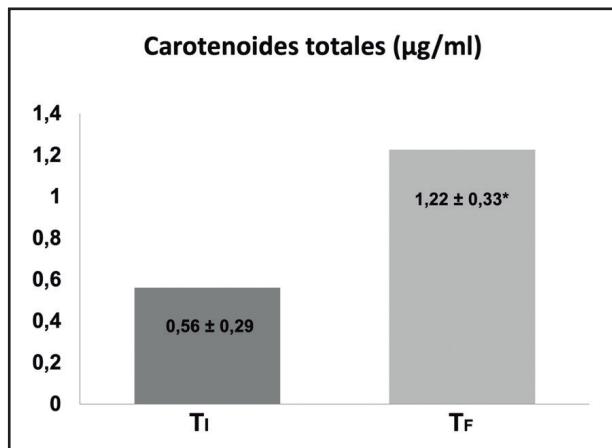
Parámetros	Valor $T_I$	Valor $T_F$	p
<i>Concentración de carotenoides</i>			
Luteína + zeaxantina	0,05 ± 0,04	0,07 ± 0,02	0,026
β-criptoantina	0,07 ± 0,09	0,26 ± 0,13	< 0,001
α-caroteno	Nd*	0,02 ± 0,01	< 0,001
β-caroteno	0,16 ± 0,12	0,44 ± 0,20	0,002
Licopeno	0,29 ± 0,10	0,44 ± 0,12	< 0,001
<i>Biomarcadores de estrés oxidativo</i>			
MDA (nmoles/ml)	4,016 ± 0,63	2,95 ± 0,55	< 0,001
ORAC <sub>H</sub> (mmolesEq. Trolox/ml)	13,54 ± 2,31	13,21 ± 2,67	0,582
<i>Biomarcadores de inflamación y daño endotelial</i>			
Adiponectina (μg/ml)	5,79 ± 0,59	6,13 ± 0,41	0,011
Proteína C-reactiva (mg/l)	2,08 ± 2,67	< 0,05	0,021
sVCAM-1 (ng/ml)	135,24 ± 65,67	116,94 ± 68,03	0,303
sICAM-1 (ng/ml)	34,51 ± 12,73	29,41 ± 19,02	0,346

\*Datos expresados como media y desviación estándar. Nivel de significación en p < 0,05. \*Nd: no detectado.

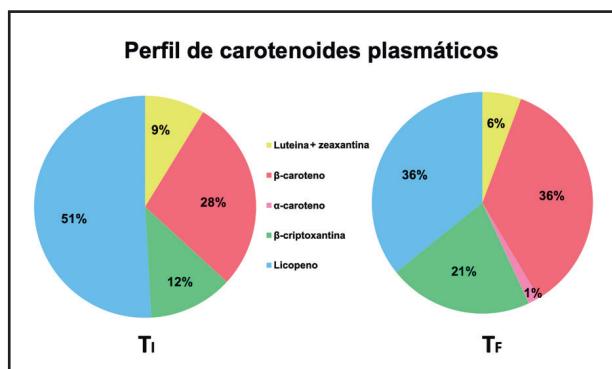
La tabla IV muestra las concentraciones plasmáticas de los carotenoides y los biomarcadores de estrés oxidativo, inflamación y daño endotelial. Tras el periodo de suplementación dietética se observó un incremento significativo (p < 0,05) de los niveles plasmáticos de todos los carotenoides individuales (Tabla IV), aumentando el contenido total de carotenoides plasmáticos de 0,56 μg/ml en  $T_I$  hasta 1,22 μg/ml en  $T_F$  (p < 0,05) (Fig. 1). Las variaciones de los distintos carotenoides entre  $T_I$  y  $T_F$  fueron de 0,05 a 0,07 μg/ml para la luteína, de 0,07 a 0,26 μg/ml para la β-criptoxantina, de niveles no detectados a 0,02 μg/ml para el α-caroteno, de 0,16 a 0,44 μg/ml para el β-caroteno y de 0,29 a 0,44 μg/ml para el licopeno (Tabla IV). Este incremento se acom-

pañó de una modificación del perfil de carotenoides plasmáticos ya que, en el  $T_I$ , el licopeno fue el carotenóide mayoritario, seguido del β-caroteno, mientras que en el  $T_F$ , licopeno y β-caroteno representaron cada uno el 36 % y la β-criptoxantina el 21 % de los carotenoides totales (Fig. 2).

En relación a los biomarcadores de estrés oxidativo, se produjo una disminución significativa (p < 0,001) de la concentración plasmática de MDA, aunque la capacidad antioxidante hidrofílica del plasma se mantuvo sin cambios, mostrando valores medios de 13 mmoles de equivalentes Trolox/ml (Tabla IV). En cuanto a los biomarcadores de inflamación, hay que destacar un aumento estadísticamente significativo de las concentraciones de adipo-

**Figura 1.**

Concentración plasmática de carotenoides totales (expresada en  $\mu\text{g/ml}$ ) al inicio (T<sub>I</sub>) y al final del periodo de intervención (T<sub>F</sub>). \*Indica diferencias significativas para  $p < 0,05$ .

**Figura 2.**

Perfil de carotenoides plasmáticos al inicio (T<sub>I</sub>) y al final del periodo de intervención (T<sub>F</sub>), expresado como porcentaje del contenido total de carotenoides.

nectina (de 5,79 a 6,13  $\mu\text{g/ml}$ ;  $p < 0,011$ ) y una disminución de la PCR (de 2,08 a < 0,05 mg/l;  $p = 0,021$ ) (Tabla III). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para los biomarcadores de función endotelial sICAM-1 y sVCAM-1 (Tabla IV), pero en ocho de las 12 voluntarias se observó una disminución de ambos biomarcadores (diminución media de 15 ng/ml para sICAM-1 y de 28,514 ng/ml para sVCAM-1).

## DISCUSIÓN

Los criterios de inclusión tenidos en cuenta a la hora de la selección de las voluntarias comprendían el riesgo cardiométrico ya que estas presentaban sobrepeso y un alto porcentaje de grasa corporal, lo que nos indica un alto grado de adiposidad y un mayor depósito de grasa visceral (3,4), factores que pueden

derivar en un síndrome metabólico. Hay que mencionar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre estas variables al inicio y al final del periodo de intervención, pues el objetivo del estudio era suplementar la dieta con carotenoides pero no modificar el aporte energético de la misma. Por ello se indicó a las voluntarias que siguieran con su estilo de vida habitual (dieta y actividad física) durante el periodo de intervención, con el objetivo de evaluar los cambios asociados a la ingesta de carotenoides y no a la pérdida de peso. Se acepta que las mujeres posmenopáusicas son propensas a tener un mayor riesgo cardiométrico. Concretamente, la acumulación de grasa en el tronco con baja cantidad de grasa en las piernas se relaciona con un riesgo tres veces mayor de padecer enfermedades cardiovasculares (18), por lo que en esta etapa de la vida es necesario realizar cambios en la dieta y el estilo de vida que reduzcan este riesgo (12).

Las concentraciones plasmáticas de glucosa y de ácido úrico se mantuvieron sin cambios entre el T<sub>I</sub> y el T<sub>F</sub>. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el colesterol unido a LDL, VLDL y HDL, los TG y el IA. Las concentraciones medias de colesterol-LDL disminuyeron en 31,02 mg/dl (lo que representa una disminución del 23 %) mientras que el colesterol-HDL se incrementó en 17 mg/dl (un incremento del 25 %). La reducción de los niveles de colesterol-LDL de riesgo medio (con concentraciones de 130-159 mg/dl) a valores por debajo del riesgo moderado (< 130 mg/dl) y el incremento del colesterol-HDL indicarían un efecto positivo de la suplementación dietética con carotenoides sobre la prevención cardiovascular, lo que condujo a una disminución significativa del IA, aunque los valores pre- y posintervención de este indicador permanecieron en niveles de bajo riesgo. Los efectos de los carotenoides sobre la mejora de la dislipemia aterogénica ya han sido descritos previamente por otros autores (19), pero este efecto no se había evaluado en un grupo de riesgo como el de las mujeres peri y posmenopáusicas. Además, se observó una correlación negativa y significativa ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ) entre los valores de HDL y el porcentaje de grasa corporal, por lo que el consumo de carotenoides favorece el incremento de las HDL cuando la concentración de grasa corporal es elevada. Por el contrario, los valores de colesterol-VLDL y de TG aumentaron. La elevación de los TG se produce a expensas de las VLDL y depende de numerosos factores ambientales, entre los que destacan la dieta, el estilo de vida y la exposición a tóxicos o fármacos (20). A pesar de observarse un incremento de las VLDL y los TG, los valores medios permanecieron dentro de los valores considerados de referencia. En relación a la Lp(a) no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios entre T<sub>I</sub> y T<sub>F</sub> debido a la gran variabilidad interindividual, ya que algunas voluntarias mostraron valores muy elevados, por encima de 30 mg/dl, lo que nos indica un riesgo cardiovascular 1,6 veces mayor que el correspondiente a los valores inferiores a esta concentración (21).

En relación a la concentración plasmática de carotenoides (Tabla III), el incremento observado tras la intervención muestra una clara mejora del perfil de antioxidantes lipofílicos plasmáticos. Los incrementos de los distintos carotenoides individuales

estuvieron determinados por los alimentos elegidos para la intervención, destacando un incremento mayor para la  $\beta$ -criptoxantina, el  $\beta$ -caroteno y el licopeno, asociados al consumo de los zumos de naranja y zanahoria y de tomate. Estos zumos constituyen una fuente importante de carotenoides, que se presentan en forma más accesible como consecuencia del tratamiento térmico. Además, el consumo de zumo de naranja y zanahoria mostró un papel relevante en el incremento de los niveles de  $\beta$ -criptoxantina, por la naranja, y de  $\alpha$ -caroteno y  $\beta$ -caroteno, por la zanahoria, pues son las principales fuentes dietéticas de estos carotenoides, proporcionando un beneficio adicional ya que estos tres carotenoides tienen actividad provitamina A y, por lo tanto, contribuyen a mejorar el estado nutricional de esta vitamina al ser convertidos en retinol (8,7). La suplementación dietética de carotenoides ha sido objeto de cierta controversia, pero hay que tener en cuenta que, en este caso, la suplementación se hizo de forma natural a partir de alimentos y no con suplementos o nutracéuticos. Además, las ingestas de carotenoides aportadas por los alimentos proporcionados se encontraban dentro de los valores que la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria considera seguros en relación con el licopeno, el  $\beta$ -caroteno, la luteína y la zeaxantina (22-24). Concretamente, el consumo de 75 mg/día de all-trans-licopeno y 20 mg de all-trans-luteína se considera seguro (24).

En un estudio realizado por Taylor Nuss y cols. (25) se ha observado que en las mujeres perimenopáusicas existe una relación inversa entre la grasa corporal y los carotenoides plasmáticos debido a la acumulación de los carotenoides en el tejido graso: su naturaleza lipofílica hace que no se encuentren de forma circulante en el plasma. Por ello, es conveniente incrementar el consumo de estos antioxidantes en caso de sobrepeso y obesidad, con el objetivo de poder tener carotenoides circulantes disponibles para otros tejidos y órganos. En nuestro estudio se observó una correlación negativa entre el contenido de luteína plasmática y el porcentaje de grasa ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,05$ ). Además, cabe destacar que la incorporación de alimentos ricos en estos antioxidantes condujo a una mejora del contenido de carotenoides en el plasma, lo que determina que estén disponibles para poder ejercer un efecto funcional y beneficioso como antioxidantes o antiinflamatorios en otros tejidos y órganos.

Tras la ingesta de carotenoides se observó una disminución estadísticamente significativa de los niveles plasmáticos de MDA, lo que nos indica una menor oxidación de los ácidos grasos poliinsaturados y, por tanto, una reducción del estrés oxidativo (26). Los carotenoides son antioxidantes plasmáticos y contribuyen de forma positiva a mejorar el balance oxidativo, actuando como captadores de radicales libres (oxígeno singlete y radicales peroxilos) y protegiendo a las lipoproteínas y los lípidos de membrana frente a la oxidación. Diferentes estudios han relacionado el consumo de carotenoides con una disminución del riesgo cardiovascular por su actividad antioxidante (27). Como se ha mencionado anteriormente, en las mujeres perimenopáusicas el  $\alpha$ -caroteno puede ser uno de los carotenoides liberados a la circulación sanguínea para actuar como antioxidante frente al estrés oxidativo inducido por la obesidad (25). Esto coincide con los resultados obtenidos

en nuestro estudio ya que en el T<sub>F</sub> se produjo una reducción de los compuestos oxidados de los lípidos y un incremento del  $\alpha$ -caroteno, asociado principalmente al consumo de zumo de naranja y zanahoria.

Se determinó la capacidad antioxidante plasmática de los componentes hidrofílicos, como la vitamina C y el  $\alpha$ -tocopherol, sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, no se pudo determinar la capacidad antioxidante lipofílica (carotenoides) del plasma por falta de muestra, por lo que el incremento de los carotenoides plasmáticos no se pudo correlacionar con la capacidad antioxidante plasmática total. No obstante, diferentes estudios (28,29) correlacionan la capacidad antioxidante total sérica con los niveles de ácido úrico y, en menor medida, con los de albúmina, ácido ascórbico, hierro y bilirrubina, pero no con las concentraciones del resto de antioxidantes de la dieta.

Con respecto a los biomarcadores de la inflamación, aumentaron significativamente ( $p < 0,05$ ) los niveles de adiponectina, una adipoquina antiinflamatoria (Tabla III), que presentó un incremento de alrededor del 8 %. Recientemente, Wattanapol y cols. (30) han evaluado el nivel de adiponectina en mujeres peri y posmenopáusicas, con y sin síndrome metabólico, observando una variación significativa ( $6,0 \pm 4,6$  vs.  $9,2 \pm 5,2 \mu\text{g/ml}$ ,  $p < 0,001$ , respectivamente). Estos autores han establecido que la adiponectina es un buen biomarcador para el síndrome metabólico en las mujeres y han recomendado un punto de corte de  $7,15 \mu\text{g/ml}$  para los niveles de adiponectina como cribado del síndrome metabólico. Los valores obtenidos en este estudio para la concentración plasmática de adiponectina coinciden con los descritos por estos autores para las mujeres con síndrome metabólico; aunque mejoran tras la intervención dietética, no superan el valor de corte establecido para considerar la ausencia de síndrome metabólico ( $7,15 \mu\text{g/ml}$ ) (30). El aumento de la adiponectina observado tras la intervención dietética es beneficioso, ya que es una citoquina antiinflamatoria que incrementa la sensibilidad a la insulina, estimula la captación de glucosa y favorece la oxidación de los ácidos grasos y la reducción de la síntesis de glucosa en el hígado. Además, suprime la diferenciación y activación de los macrófagos M1, disminuyendo la secreción de citoquinas proinflamatorias (TNF- $\alpha$  e IL-6), a la vez que promueve la proliferación de los macrófagos M2 y la expresión de otros biomarcadores antiinflamatorios (31). Estos resultados nos indicarían que la posible acumulación de los carotenoides en el tejido graso, como principal órgano de reserva de estos antioxidantes lipofílicos (25), disminuye la inflamación que tiene lugar en el tejido adiposo asociado a la obesidad, como consecuencia de la lipotoxicidad producida por la oxidación de los ácidos grasos, aumentando los niveles de adiponectina y disminuyendo la concentración plasmática de MDA. Aunque en este estudio no hemos analizado las concentraciones plasmáticas de IL-6 y TNF- $\alpha$ , otros estudios han descrito la disminución de los biomarcadores de la inflamación en mujeres obesas jóvenes tras la ingesta de tomate como fuente de licopeno (32). Además de los cambios observados en la adiponectina, la concentración plasmática de PCR disminuyó de forma estadísticamente significativa entre el inicio y el final del estudio, lo que indica también una disminución del estado de inflamación.

La PCR es útil como biomarcador de la ECV ateroesclerótica y, a pesar de que tiene poca especificidad, sirve para evaluar la inflamación crónica de bajo grado relacionada con el riesgo cardiovascular (20), por lo que un descenso indicaría una mejora de dicho riesgo cardiovascular.

No se observaron diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) tras la ingesta de carotenoides en los niveles de sVCAM-1 y sICAM-1, moléculas que regulan la adhesión de los glóbulos blancos a las células endoteliales, así como la adhesión intercelular, debido a la alta variabilidad interindividual. A pesar de que en cuatro de las 12 voluntarias se observó un incremento, en las ocho voluntarias restantes ambos biomarcadores mostraron una disminución en torno al 15 % entre el  $T_1$  y el  $T_F$ , lo que sugiere una reducción del riesgo cardiovascular. El efecto de los carotenoides sobre sVCAM y sICAM se ha estudiado de forma individualizada según los distintos carotenoides. En un estudio realizado previamente en mujeres se observó que el consumo de licopeno, tras la ingesta de zumo de tomate, condujo a una disminución de los niveles circulantes de sVCAM de manera significativa (en un 42 %) con respecto al inicio (33). La dieta influye en la expresión y secreción de marcadores inflamatorios en los tejidos adiposo, hepático y endotelial vascular. El grado de obesidad y el tiempo de duración de la intervención nutricional, a su vez, también pueden influir en la respuesta hepática y del tejido adiposo a la dieta. En algunos estudios se ha observado que la expresión de ICAM-1 podría estar relacionada con las dietas ricas en hidratos de carbono en las personas con síndrome metabólico, así como con los ácidos grasos saturados y los ácidos grasos trans, con mayores concentraciones de VCAM-1 e ICAM-1 en los individuos con sobrepeso. Del mismo modo habría una asociación inversa de la ingesta de aceite de oliva y la dieta mediterránea con la expresión de VCAM (34). De este modo, tanto la calidad y la cantidad de los nutrientes ingeridos por las voluntarias durante el periodo de intervención, como la distribución de macronutrientes y la presencia de componentes bioactivos en la dieta, junto con el patrón dietético y el estilo de vida adoptado, podrían ser factores determinantes del estado inflamatorio.

Los estudios realizados en seres humanos con alimentos vegetales que incluyen carotenoides, suelen tener otros muchos componentes presentes en la matriz alimentaria, incluyendo fibra dietética, minerales y vitaminas, que podrían tener un efecto sinérgico, lo que dificulta predecir el efecto individual. En los estudios epidemiológicos se observan de forma indirecta los posibles beneficios, teniendo como principal limitación que no pueden demostrar la causalidad. Además, los efectos antioxidantes de los carotenoides *in vivo* son más difíciles de medir, al esperarse efectos pequeños y transitorios. Los estudios existentes son muy distintos entre sí, comprendiendo poblaciones, dosis de carotenoides, tiempos de suplementación y resultados distintos (35). La dosis total de carotenoides empleada en el presente estudio (415 mg/semana) es mayor que la utilizada en otros. Respecto al tiempo de suplementación, es similar al de otros estudios, aunque hay estudios que se extienden hasta 8 y 12 semanas. En un estudio realizado en hombres se demostró que la cantidad absoluta de licopeno absorbida no parecía variar mucho con la

dosis y que las diferencias individuales tenían mayor impacto que la dosis en la cantidad de licopeno absorbida (36). También se ha observado que, a dosis altas, la concentración de β-caroteno en el suero parece ser independiente de la cantidad ingerida, sugiriéndose que el intestino humano tiene una capacidad finita para absorber carotenoides. Así mismo, se ha visto que las dosis pequeñas de carotenoides se pueden absorber más eficientemente. De este modo, los resultados no dependen solo de la cantidad ingerida, que puede afectar a la biodisponibilidad y, por tanto, a la bioactividad, sino que hay que tener en cuenta otros factores como la fuente de carotenoides, otros componentes de la dieta y factores relacionados con el individuo (7).

Los estudios de intervención humana con diseño aleatorio, doble ciego y controlado con placebo se consideran el *gold standard* o "patrón oro" de la nutrición para probar los efectos de la dieta en la salud (35). El presente estudio no tiene dichas características, si bien el efecto de la falta de un grupo con placebo podría verse minimizado al actuar las voluntarias como propio grupo control. No obstante, los resultados sí que podrían verse afectados por el número de participantes, por la pertenencia de todas las voluntarias a una misma área geográfica y por la falta de muestras plasmáticas. A pesar de estas limitaciones, los resultados muestran que la suplementación de la dieta con carotenoides es beneficiosa para las mujeres perimenopáusicas con riesgo cardiométrabólico. Esta información es de interés para el diseño de dietas para este grupo de población, ya que los carotenoides contribuyen a la mejora de la dislipemia aterogénica y de los biomarcadores de inflamación y estrés oxidativo.

## BIBLIOGRAFÍA

- El Khoudary SR. Age at menopause onset and risk of cardiovascular disease around the world. *Maturitas* 2020;141:33-8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.06.007
- Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JAE, Rosner B, Hu FB, et al. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *J Am Heart Assoc* 2017;6(11). DOI: 10.1161/JAHA.117.006713
- Soto Rodríguez A, García Soidán JL, Arias Gómez MJ, Leirós Rodríguez R, del Álamo Alonso A, Pérez Fernández MR. Síndrome metabólico y grasa visceral en mujeres con un factor de riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp* 2017;34(4):863-8. DOI: 10.20960/nh.1085
- Chopra S, Sharma K, Ranjan P, Malhotra A, Vikram N, Kumari A. Weight management module for perimenopausal women: A practical guide for gynecologists. Vol. 10, *Journal of Mid-Life Health*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2019. p. 165-72. DOI: 10.4103/jmh.JMH\_155\_19
- Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, oxidative stress, and obesity. *International Journal of Molecular Sciences* 2011(12):3117-32. DOI: 10.3390/ijms12053117
- Beltrán-de-Miguel B, Estévez-Santiago R, Olmedilla-Alonso B. Assessment of dietary vitamin A intake (retinol, α-carotene, β-carotene, β-cryptoxanthin) and its sources in the National Survey of Dietary Intake in Spain (2009-2010). *Int J Food Sci Nutr* 2015;66(6):706-12. DOI: 10.3109/09637486.2015.1077787
- Meléndez-Martínez AJ, Mandić AI, Bantis F, Böhm V, Borge GIA, Brnčić M, et al. A comprehensive review on carotenoids in foods and feeds: status quo, applications, patents, and research needs. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Bellwether Publishing, Ltd.; 2020. DOI: 10.1080/10408398.2020.1867959
- Rodríguez-Concepción M, Avalos J, Bonet ML, Boronat A, Gomez-Gomez L, Hornero-Méndez D, et al. A global perspective on carotenoids: Metabolism,

- biotechnology, and benefits for nutrition and health. Vol. 70, Progress in Lipid Research. Elsevier Ltd; 2018. p. 62-93. DOI: 10.1016/j.plipres.2018.04.004
- 9. Hozawa A, Jacobs DR, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH. Relationships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA)/Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) study. *Clin Chem* 2007;53(3):447-55. DOI: 10.1373/clinchem.2006.074930
  - 10. Hozawa A, Jacobs DR, Steffes MW, Gross MD, Steffen LM, Lee DH. Circulating carotenoid concentrations and incident hypertension: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *J Hypertens* 2009;27(2):237-42. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32832258c9
  - 11. Ruiz-Cabello P, Coll-Risco I, Acosta-Manzano P, Borges-Cosic M, Gallo-Vallejo FJ, Aranda P, et al. Influence of the degree of adherence to the Mediterranean diet on the cardiometabolic risk in peri and menopausal women. The Flamenco project. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2017;27(3):217-24. DOI: 10.1016/j.numecd.2016.10.008
  - 12. Soto-Rodríguez A, García-Soidán JL, de Toro-Santos M, Rodríguez-González M, Arias-Gómez MJ, Pérez-Fernández MR. Ensayo clínico con intervención educativa en mujeres perimenopáusicas con un factor de riesgo cardiovascular. *Gac Sanit* 2017;31(1):48-52. DOI: 10.1016/j.gaceta.2016.07.022
  - 13. Prior RL, Hoang H, Gu L, Wu X, Bacchicocca M, Howard L, et al. Assays for hydrophilic and lipophilic antioxidant capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of plasma and other biological and food samples. *J Agric Food Chem* 2003;51(11):3273-9. DOI: 10.1021/jf0262256
  - 14. Mateos R, Lecumberri E, Ramos S, Goya L, Bravo L. Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress: Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2005;827(1):76-82. DOI: 10.1016/j.jchromb.2005.06.035
  - 15. Arranz S, Martínez-Huélamo M, Valverdu-Queralt A, Valderas-Martínez P, Illán M, Sacanella E, et al. Influence of olive oil on carotenoid absorption from tomato juice and effects on postprandial lipemia. *Food Chem* 2015;168:203-10. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.07.053
  - 16. Colmán-Martínez M, Martínez-Huélamo M, Valderas-Martínez P, Arranz-Martínez S, Almanza-Aguilera E, Corella D, et al. trans-Lycopene from tomato juice attenuates inflammatory biomarkers in human plasma samples: An intervention trial. *Mol Nutr Food Res* 2017;61(11). DOI: 10.1002/mnfr.201600993
  - 17. Elvira-Torales LI, Navarro-González I, González-Barrio R, Martín-Pozuelo G, Doménech G, Seva J, et al. Tomato juice supplementation influences the gene expression related to steatosis in rats. *Nutrients* 2018;10(9):1215. DOI: 10.3390/nu10091215
  - 18. Chen GC, Arthur R, Iyengar NM, Kamensky V, Xue X, Wassertheil-Smoller S, et al. Association between regional body fat and cardiovascular disease risk among postmenopausal women with normal body mass index. *Eur Heart J* 2019;40(34):2849-55. DOI: 10.1093/euroheartj/ehz391
  - 19. García-Alonso FJ, Jorge-Vidal V, Ros G, Periago MJ. Effect of consumption of tomato juice enriched with N-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women. *Eur J Nutr* 2012;51(4). DOI: 10.1007/s00394-011-0225-0
  - 20. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Hernández-Mijares A, et al. Triglycerides, HDL cholesterol and atherogenic dyslipidaemia in the 2019 European guidelines for the management of dyslipidaemias. *Clin e Investig* en Arterioscler 2020;32(5):209-18. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.12.003
  - 21. Cook NR, Mora S, Ridker PM. Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk Prediction Among Women. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(3):287-96. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.060
  - 22. EFSA. Use of lycopene as food colour. Scientific Opinion of the panel of food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food. *EFSA J* 2008;674:1-66.
  - 23. EFSA. Statement on the safety assessment of the exposure to lutein preparations based on a new data on the use levels of lutein. *EFSA J* 2012;10(3):2589-99.
  - 24. Shao A, Hathcock JN. Risk assessment for the carotenoids lutein and lycopene. *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;45(3):289-98. DOI: 10.1016/j.yrtph.2006.05.007
  - 25. Nuss ET, Valentine AR, Zhang Z, Lai HCJ, Tanumihardjo SA. Serum carotenoid interactions in premenopausal women reveal α-carotene is negatively impacted by body fat. *Exp Biol Med* 2017;242(12):1262-70. DOI: 10.1177/1535370217706962
  - 26. Ramana KV, Srivastava S, Singhal SS. Lipid peroxidation products in human health and disease 2019. Vol. 2019, Oxidative Medicine and Cellular Longevity. Hindawi Limited; 2019. DOI: 10.1155/2019/7147235
  - 27. Ciccone MM, Cortese F, Gesualdo M, Carbonara S, Zito A, Ricci G, et al. Dietary intake of carotenoids and their antioxidant and anti-inflammatory effects in cardiovascular care. Vol. 2013, Mediators of Inflammation. Hindawi Publishing Corporation; 2013. DOI: 10.1155/2013/782137
  - 28. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": The FRAP assay. *Anal Biochem* 1996;239(1):70-6. DOI: 10.1006/abio.1996.0292
  - 29. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem [Internet]*. 1998 [citado 23 junio 2021];44(6):1309-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625058/>. DOI: 10.1093/clinchem/44.6.1309
  - 30. Wattanapol P, Vichinsartvichai P, Sakoonwatanyoo P. Serum adiponectin is a potential biomarker for metabolic syndrome in peri-and postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2020;36(7):620-5. DOI: 10.1080/09513590.2020.1742688
  - 31. Billingsley HE, Carbone S. The antioxidant potential of the Mediterranean diet in patients at high cardiovascular risk: An in-depth review of the PREDIMED. Vol. 8, Nutrition and Diabetes. Nature Publishing Group; 2018. DOI: 10.1038/s41387-018-0025-1
  - 32. Ghavipour M, Saedisomeolia A, Djalali M, Sotoudeh G, Eshraghyan MR, Moghadam AM, et al. Tomato juice consumption reduces systemic inflammation in overweight and obese females. *Br J Nutr* 2013;109(11):2031-5. DOI: 10.1017/S0007114512004278
  - 33. García-Alonso FJ, Jorge-Vidal V, Ros G, Periago MJ. Effect of consumption of tomato juice enriched with N-3 polyunsaturated fatty acids on the lipid profile, antioxidant biomarker status, and cardiovascular disease risk in healthy women. *Eur J Nutr* 2012;51(4):415-24. DOI: 10.1007/s00394-011-0225-0
  - 34. Hermsdorff HHM, Zuleit MÁ, Bressan J, Martínez JA. Efecto de la dieta en la inflamación crónica y de bajo grado relacionada con la obesidad y el síndrome metabólico. Vol. 55, Endocrinología y Nutrición. Ediciones Doyma, S.L.; 2008. p. 409-19. DOI: 10.1016/S1575-0922(08)75078-2
  - 35. Kaulmann A, Bohn T. Carotenoids, inflammation, and oxidative stress-implications of cellular signaling pathways and relation to chronic disease prevention. Vol. 34, Nutrition Research. Elsevier Inc.; 2014. p. 907-29. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.07.010
  - 36. Bojórquez MC, González Gallego J, Collado PS. Propiedades funcionales y beneficios para la salud del licopeno. *Nutr Hosp* 2013;28(1):6-15.



## Trabajo Original

Obesidad y síndrome metabólico

### Changes in cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome over time in living kidney donors: a retrospective cohort study

*Cambios en los factores de riesgo cardiometabólico y el síndrome metabólico a través del tiempo en los donantes renales vivos: estudio de cohortes retrospectivo*

Geovana Martín-Alemañy<sup>1</sup>, Monserrat Pérez-Navarro<sup>1</sup>, Alberto Rosas-Herrera<sup>1</sup>, Héctor Hinojosa-Heredia<sup>2</sup>, Laura Fuentes-Méndez<sup>1,2</sup>, and Rafael Valdez-Ortiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Mexico City, Mexico. <sup>2</sup>Department of Transplantation. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Mexico City, Mexico

### Abstract

**Background:** permissibility in the selection of living kidney donors (LKD) with one or more cardiometabolic risk factors (CMRFs) and/or metabolic syndrome (MS) is an increasingly frequent practice worldwide. These factors, together with kidney donation specifically, are known to be associated with an increased risk of chronic kidney disease (CKD).

**Methods:** we analyzed the frequency of CMRFs and MS before and after kidney donation in LKD. In the secondary analysis, we associated CMRFs and MS with renal function. The SPSS V22.0 software was used.

**Results:** we analyzed 110 LKD patients, with a mean age of  $35.05 \pm 10.5$  years: 63 (57.3 %) men and 47 (42.7 %) women. Patients were followed for  $25 \pm 17.48$  months after nephrectomy. Prior to donation, 62 patients (56.4 %) had MS, and the presence of one to six CMRFs was 19.1 %, 32 %, 18.2 %, 17.3 %, 3.6 %, and 0.9 %, respectively. During follow-up, in donors, the incidence of overweight increased from 48.2 % to 52.7 %, ( $p < 0.01$ ); that of obesity increased from 11.8 % to 20.9 % ( $p < 0.01$ ); that of hyperuricemia increased from 17.3 % to 26.4 %, ( $p < 0.01$ ); that of hypercholesterolemia increased from 24.5 % to 33.6 % ( $p < 0.01$ ); and that of hypertriglyceridemia increased from 47.3 % to 50.9 % ( $p < 0.01$ ), while the incidence of MS decreased from 56.4 % to 51.8 % ( $p < 0.01$ ). A logistic regression analysis showed that the presence of CMRFs did not show any association with glomerular filtration rates below  $60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ .

#### Keywords:

Living donors.  
Metabolic syndrome.  
Chronic kidney disease.

**Conclusion:** LKD had a high frequency of CMRFs and MS at the time of donation, and over time, the incidence of CMRFs significantly increased. Because these factors, together with kidney donation, could be associated with an increased risk of CKD, we must evaluate protocols for LKD and consider stricter criteria in the selection of LKD, with an emphasis on follow-up protocols to address CMRFs and MS.

Received: 14/04/2021 • Accepted: 22/06/2021

Conflicts of interest: none declared.

**Authorship:** Geovana Martín-Alemañy participated in the conception and design of the study, the analysis and interpretation of the data, and the drafting and revision of the manuscript. Monserrat Pérez-Navarro participated in the conception and design of the study, the analysis and interpretation of the data, and the drafting and revision of the manuscript. Alberto Rosas-Herrera participated in the data collection and analysis of the data. Hector Hinojosa-Heredia participated in the data collection and analysis of the data. Laura Fuentes-Méndez participated in the data collection and analysis of the data. Rafael Valdez-Ortiz participated in the conception and design of the study, the analysis and interpretation of the data, the drafting and revision of the manuscript, and the revision and approval of the final version of the manuscript.

Martín-Alemañy G, Pérez-Navarro M, Rosas-Herrera A, Hinojosa-Heredia H, Fuentes-Méndez L, Valdez-Ortiz R. Changes in cardiometabolic risk factors and metabolic syndrome over time in living kidney donors: a retrospective cohort study. Nutr Hosp 2021;38(5):1002-1008

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03646>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Rafael Valdez Ortiz. Servicio de Nefrología. Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. Dr. Balmis, 148. Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc. 06726 México D.F. Mexico  
e-mail: rafavaldez@gmail.com

## Resumen

**Introducción:** la permisibilidad en la selección de los donantes renales vivos (DRV) con uno o más factores de riesgo cardiometaobólico (FRCM) y/o síndrome metabólico (SM) es una práctica cada vez más frecuente en todo el mundo. Se sabe que estos factores, junto con la donación de riñón, específicamente, están asociados con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC).

**Métodos:** analizamos la frecuencia de los FRCM y SM antes y después de la donación renal en DRV. En el análisis secundario, asociamos los FRCM y la SM con la función renal. Se utilizó el programa SPSS V22.0.

**Resultados:** se analizaron 110 DRV con una edad media de  $35,05 \pm 10,5$  años: 63 (57,3 %) hombres y 47 (42,7 %) mujeres. Los pacientes fueron seguidos durante  $25 \pm 17,48$  meses después de la nefrectomía. Antes de la donación, 62 pacientes (56,4 %) tenían SM y la presencia de uno a seis FRCM era del 19,1 %, 32 %, 18,2 %, 17,3 %, 3,6 % y 0,9 %, respectivamente. Durante el seguimiento, en los donantes, la incidencia del sobrepeso aumentó del 48,2 % al 52,7 % ( $p < 0,01$ ); la de la obesidad pasó del 11,8 % al 20,9 % ( $p < 0,01$ ); la de la hiperuricemia aumentó del 17,3 % al 26,4 % ( $p < 0,01$ ); la de la hipercolesterolemia aumentó del 24,5 % al 33,6 % ( $p < 0,01$ ); y la de la hipertrigliceridemia aumentó del 47,3 % al 50,9 % ( $p < 0,01$ ), mientras que la incidencia del SM disminuyó del 56,4 % al 51,8 % ( $p < 0,01$ ). El análisis de regresión logística mostró que la presencia de FRCM no presentaba ninguna asociación con las tasas de filtración glomerular por debajo de  $60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ .

**Palabras clave:**

Donantes vivos.  
Síndrome metabólico.  
Enfermedad renal crónica.

**Conclusión:** los DRV tuvieron una alta frecuencia de FRCM y SM en el momento de la donación y, con el tiempo, la incidencia aumentó significativamente. Debido a que estos factores, junto con la donación de riñón, podrían estar asociados a un mayor riesgo de ERC, debemos evaluar los protocolos de los DRV y considerar criterios más estrictos en la selección de estos donantes, haciendo énfasis en los protocolos de seguimiento para tratar los FRCM y el SM.

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is a public health problem in our country, with increasing morbidity and mortality (1). Living kidney donors are a population potentially at risk of developing CKD (2,3). Initial studies showed the apparent safety of kidney donation (4); however, subsequent studies have revealed that the donation process is an independent risk factor that increases the probability of developing CKD (2). It is recognized that the presence of metabolic syndrome (MS) and cardiometabolic risk factors (CMFRs) increase the risk of CKD HR: 1.30 (95 % CI, 1.24-1.36) (5); OR: 2.48 (95 % CI, 1.33-4.62) (6); OR: 1.43 (95 % CI, 1.18-1.73) (7). This risk has also been demonstrated in kidney donor patients in which the presence of MS was associated with an increased risk of developing CKD (8).

Renal transplantation is the treatment of choice for preserving quality of life in patients with CKD (1,2). When considering renal donors, it is essential to carry out protocols for evaluating short- and long-term risks associated with the immediate nephrectomy procedure and future possible development of CKD (7,8). According to the Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors, some absolute contraindications for LKD are glomerular filtration rate  $< 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ , autosomal dominant polycystic kidney disease, candidates with IgA nephropathy, donor candidates with active malignancy, donor candidates with kidney disease that causes kidney failure, pregnancy, and an albumin excretion rate greater than  $100 \text{ mg/dL}$  (13). However, the opinion of the Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors regarding candidates for living kidney donation with diabetes *mellitus*, MS, obesity, or hypertension are permissive and leave decision-making regarding the acceptance or rejection of donors with these comorbidities open to clinical judgment and the individual circumstances of the cases involved (14).

Based on these guidelines, some hospitals with renal transplantation programs have chosen to be permissive and accept kidney donors with CMFRs or even MS, leaving the treatment for these

alterations undescribed not only before donation but also after donation, with no emphasis on any follow-up protocol to correct these alterations.

From our perspective, if donation is an independent risk factor for the development of CKD, the additional presence of metabolic syndrome and CMFRs in kidney donors increases the probability of developing CKD. Based on the above, the objective of this study was to describe changes in CMFRs and MS over time in LKD. The findings generated by this study will be used to establish a checklist for use in transplant programs regarding the selection, evaluation, and follow-up criteria for living kidney donors.

## MATERIALS AND METHODS

### STUDY DESIGN

This was a retrospective cohort study in LKD to identify the presence of CMFRs and MS over time. Clinical, biochemical, and anthropometric parameters registered in the medical records at the time of donation and at the last visit at the outpatient clinic were evaluated. Medical records of LKD were reviewed from April 2010 to December 2015. All medical records that had complete information and a follow-up of at least 6 months after donation were included in the study. Medical records with incomplete information or with less than 6 months of follow-up after donation were excluded. The study was carried out according to the STROBE principles, performed in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, and approved by the hospital's Ethics and Research Committee with the registration number DI/16/105B/03/065.

### OPERATIONAL DEFINITIONS OF VARIABLES

The CMFRs considered in this study were serum glucose concentrations  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ; triglycerides  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ; total cholesterol  $\geq 200 \text{ mg/dL}$ ; and body mass index (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ .

(to define overweight) or  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (to define obesity) according to the classification of the World Health Organization (WHO). High systolic blood pressure (SBP) was defined as SBP between 120 and 129 mmHg, and high diastolic blood pressure (DBP) was defined as DBP  $\geq 80 \text{ mmHg}$ , according to the American Heart Association (15). The diagnosis of MS was made according to the modified criteria of the Adult Treatment Panel III (16) considering the presence of three or more of the following criteria that were taken from the data available in the medical records: 1) fasting glucose  $\geq 100 \text{ mg/dL}$ ; 2) triglycerides  $\geq 150 \text{ mg/dL}$ ; 3) SBP  $\geq 130 \text{ mmHg}$  and/or DBP  $\geq 85 \text{ mmHg}$ ; and 4) obesity or overweight according to BMI  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  (17). We also analyzed variables that are known to be associated with CMRFs: tobacco consumption, alcohol consumption, and uric acid  $\geq 6.8 \text{ mg/dL}$ . The presence or absence of a family history of diabetes mellitus, hypertension, or CKD was recorded. The glomerular filtration rate (GFR) was estimated with the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) formula, and a GFR of 90–130 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> was considered a normal value.

## STATISTICAL ANALYSIS

According to the data distribution, media and standard deviations or media and interquartile ranges were used, categorical variables were reported in absolute numbers and frequencies, and the Chi-squared or Fisher's exact test was used to compare differences.

Paired Student's t-tests were used to compare changes in the CMRFs and MS in the same donor over time before nephrectomy. In the secondary analysis, we used univariate logistic regression to describe the association of CMRFs and MS with GFRs less than 90, 70 and 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. A 95 % CI and two-sided  $p < 0.05$  were considered to indicate statistical significance.

## RESULTS

### BASELINE CHARACTERISTICS OF KIDNEY DONORS

The study included 63 (57.3 %) men and 47 (42.7 %) women with a mean age of  $35.05 \pm 10.5$  years (Table I). Patients were followed for  $25 \pm 17.48$  months after nephrectomy. In terms of family history, 50 % of the subjects reported relatives with diabetes; 39.1 % had a history of kidney disease; 31.8 % had a history of systemic arterial hypertension; 2.7 % had a history of heart disease; and 0.9 % had a history of obesity. Similarly, 37.3 % of patients had a history of tobacco use, and 42.7 % had a history of alcohol consumption. With an average BMI of  $26 \pm 11 \text{ kg/m}^2$ , 40 % of patients had a normal weight, 48.2 % had overweight, and 11.8 % had obesity, according to the WHO criteria. Regarding blood pressure, mean SBP was  $112 \pm 14.1 \text{ mmHg}$ , and mean DBP was  $72.2 \pm 7.6 \text{ mmHg}$ . Among biochemical parameters a mean glucose of  $90.9 \pm 9.9 \text{ mg/dL}$ , triglycerides of  $160.2 \pm 91.6 \text{ mg/dL}$ ,

**Table I.** Baseline characteristics of kidney donors

	Total kidney donors (n = 110)
Age, years ( $X \pm SD$ )	$35.05 \pm 10.5$
Female (%)	47 (42.7)
Time of follow-up, months ( $X \pm SD$ )	$25 \pm 17.48$
<i>Family history (%)</i>	
Diabetes	55 (50)
Chronic kidney disease	43 (39.1)
Hypertension	35 (31.8)
Cardiovascular disease	3 (2.7)
Obesity	1 (0.9)
Tabaquism (%)	41 (37.3)
Alcoholism (%)	47 (42.7)
<i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup> (<math>X \pm SD</math>)</i>	$26.11 \pm 3.2$
Normal weight	44 (40)
Overweight	53 (48.2)
Obesity	13 (11.8)
<i>Blood pressure (<math>X \pm SD</math>)</i>	
Systolic (mmHg)	$112 \pm 14.1$
Diastolic (mmHg)	$72.2 \pm 7.6$
GFR, mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ( $X \pm SD$ )	$109.24 \pm 14.54$
<i>Biochemical parameters (<math>X \pm SD</math>)</i>	
Glucose (mg/dL)	$90.9 \pm 9.9$
Urea (mg/dL)	$22.7 \pm 7.9$
Creatinine (mg/dL)	$0.80 \pm 0.1$
Uric acid (mg/dL)	$5.5 \pm 1.36$
Cholesterol (mg/dL)	$177 \pm 34$
Triglycerides (mg/dL)	$160.2 \pm 91.6$
Proteinuria (mg/24 hours)	$54.6 \pm 41$
Metabolic syndrome (%)	62 (56.4)

Data are absolute number (percentage), mean  $\pm$  SD.

and serum creatinine of  $0.8 \pm 0.1 \text{ mg/dL}$  were observed. In terms of metabolic syndrome 62 patients met the criteria of MS prior to nephrectomy (56.4 %).

### CHANGES IN BODY MASS INDEX AND IN CLINICAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS IN KIDNEY DONORS DURING FOLLOW-UP

The paired comparison between baseline and final BMIs showed significant differences, with an increase in the percentage of donors who were overweight (48.2 % to 52.7 %,  $p < 0.001$ ) or obese (11.8 % to 20.9 %,  $p < 0.001$ ) (Table II).

Regarding biochemical parameters, the percentage of patients with hyperuricemia increased from 17.3 % to 26.4 % ( $p < 0.001$ ), that of subjects with hypercholesterolemia increased from 24.5 %

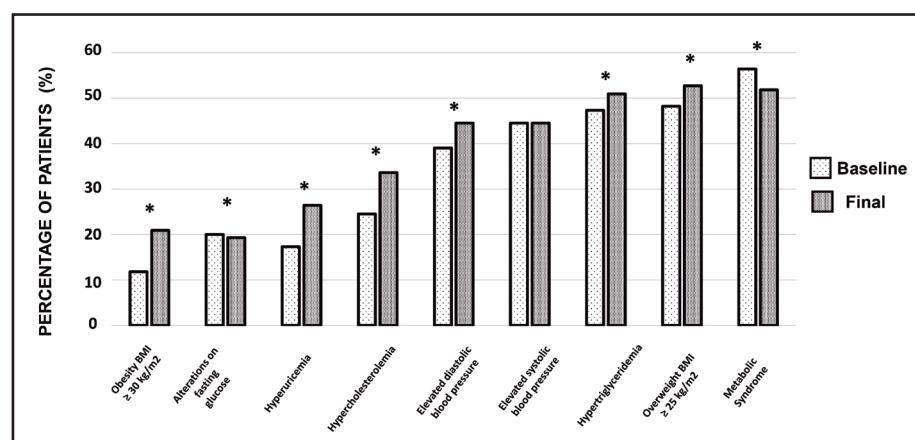
to 33.6 % ( $p < 0.001$ ), and the percentage of patients with hypertriglyceridemia increased from 47.3 % to 50.9 % ( $p < 0.001$ ), with a statistically significant decrease in patients with fasting glucose alterations. Before donation, 19.1 % of patients had at least one risk factor; 32 % had two factors; 18.2 % had three factors; 17.3 % had four factors; 3.6 % had five factors; and 0.9 % had six factors. At the end of follow-up there was a significant decrease in patients with one or two risk factors, and a significant

increase in patients with four risk factors was observed (Table II). A reduction in the percentage of patients with metabolic syndrome from 56.4 % to 51.8 % ( $p < 0.01$ ) was also observed. On the other hand, in the evaluation of GFR a significant decrease was observed from 109.24 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> to 79 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> ( $p < 0.01$ ) across the entire patient population. The percentage of change for each cardiometabolic factor between baseline and the end of follow-up is shown in figure 1.

**Table II.** Changes in body mass index, clinical and biochemical parameters in kidney donors during follow-up

Variables	Baseline (n = 110)	Final (n = 110)	p
<i>Classification of weight (%)</i>			
Overweight ≥ 25 kg/m <sup>2</sup>	53 (48.2)	58 (52.7)	< 0.001
Obesity ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	13 (11.8)	23 (20.9)	< 0.001
<i>Biochemical parameters (%)</i>			
Hyperuricemia	19 (17.3)	29 (26.4)	< 0.001
Hypercholesterolemia	27 (24.5)	37 (33.6)	< 0.001
Hypertriglyceridemia	52 (47.3)	56 (50.9)	< 0.001
Alterations of fasting glucose	22 (20)	19 (17.3)	0.013
<i>Blood pressure (%)</i>			
Elevated systolic blood pressure (120-129 mm/Hg)	49 (44.5)	49 (44.5)	NS
Elevated diastolic blood pressure (≥ 80 mm/Hg)	43 (39)	49 (44.5)	NS
<i>Number of cardiometabolic risk factors (%)</i>			
1	21 (19.1)	16 (14.5)	< 0.001
2	35 (32)	25 (22.7)	NS
3	20 (18.2)	31 (28.2)	NS
4	19 (17.3)	20 (18.2)	0.029
5	4 (3.6)	6 (5.5)	NS
6	1 (0.9)	2 (1.8)	NS
<i>Metabolic syndrome (%)</i>	62 (56.4)	57 (51.8)	< 0.001
GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	109.24 ± 14.54	79 ± 16.07	< 0.001

Classification of weight according to the World Health Organization. Cardiometabolic risk factors: glucose ≥ 100 mg/dL; uric acid ≥ 6.8 mg/dL; triglycerides ≥ 150 mg/dL; elevated systolic blood pressure, 120-129 mmHg; elevated diastolic blood pressure ≥ 80 mmHg; overweight BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>; obesity ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>.



**Figure 1.**

Percentage of patients with one metabolic risk factor and metabolic syndrome at baseline and at follow-up. The asterisk indicates  $p < 0.05$  for the comparison from baseline for each group.

## ASSOCIATION OF CARDIOMETABOLIC RISK FACTORS WITH DECREASED GLOMERULAR FILTRATION RATE

At the end of follow-up the following was documented: eleven patients with  $\text{GFR} < 60 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ; fifty-seven patients with  $\text{GFR} < 70 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ ; and eighty-two patients with  $\text{GFR} < 90 \text{ mL/min}/1.73 \text{ m}^2$ . In the univariate logistic regression analysis there was no association between CMRFs and decreased GFR (Table III).

**Table III.** Univariate logistic regressions for cardiometabolic risk factors measured at baseline associated with glomerular filtration rate

Variables	Univariate analysis $\text{TFG} < 90 \text{ mL/min}$			Univariate analysis $\text{TFG} < 70 \text{ mL/min}$			Univariate analysis $\text{TFG} < 60 \text{ mL/min}$		
	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p	OR	IC 95 %	p
Glucose $\geq 100 \text{ mg/dL}$ (yes)	1.48	0.53-4.13	0.445	0.98	0.94-1.02	0.468	1.57	0.38-6.52	0.528
Hyperuricemia $\geq 6.8 \text{ mg/dL}$ (yes)	2.03	0.54-7.60	0.292	1.34	0.49-3.66	0.564	1.16	0.22-5.96	0.857
Hypertriglyceridemia $\geq 150 \text{ mg/dL}$ (yes)	0.58	0.24-1.39	0.228	0.87	0.41-1.84	0.718	0.92	0.26-3.22	0.899
Elevated systolic blood pressure (yes)	1.09	0.46-2.60	0.835	1.47	0.69-3.13	0.317	1.56	0.44-5.46	0.484
Elevated diastolic blood pressure (yes)	1.49	0.60-3.70	0.384	1.51	0.70-3.28	0.289	0.87	0.24-3.20	0.845
Hypercholesterolemia (yes)	0.99	0.98-1.00	0.501	0.99	0.98-1.00	0.200	1.01	0.99-1.02	0.281
BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ (yes)	1.09	0.465-2.59	0.830	1.08	0.51-2.28	0.838	2.01	0.55-7.32	0.287
BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ (yes)	0.34	0.10-1.12	0.077	0.77	0.24-2.46	0.664	0.72	0.08-6.17	0.769
Metabolic syndrome (yes)	0.59	0.32-1.88	0.591	0.98	0.46-2.08	0.961	2.22	0.55-8.87	0.258

The Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors with respect to candidates for living kidney donation with diabetes *mellitus*, MS, obesity, or hypertension are permissive and leave decision-making open to clinical judgment and individual circumstances. No consensus exists on the acceptance or rejection of a donor who suffers from these comorbidities or who may have more than one CMRF, and only one recommendation exists for those specifically diagnosed with MS (13).

In 2005, in the Amsterdam Forum, it was established that individuals with a family history of diabetes or with a diagnosis of diabetes should not be donors due to the potential risk of developing diabetic nephropathy (4). The American Diabetes Association (ADA) recommends a systematic review of the risk of developing DM, such as: 1) family history of type-2 diabetes *mellitus*; 2) obesity ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ); 3) alcohol consumption; 4) black, Andean or Native American individuals; 5) hypertension; 6) dyslipidemia; and 7) age over 40 years (18). However, despite these recommendations our study identified LKD with a positive family history of diabetes, high blood pressure, obesity, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia. Likewise, a significant increase in LKD with obesity and overweight was documented at the end of follow-up.

It has been established that overweight and obesity are risk factors for the development of kidney disease (19). In a cohort of 2,585 patients who have been monitored since 1978, it was found that for each unit of standard deviation of BMI, obesity increased the risk of developing kidney disease by 23 % (20). In the same

## DISCUSSION

Our results show a high number of LKD with one or more CMRFs and MS before and after nephrectomy. Likewise, at the end of follow-up a significant increase in patients with a single CMRF, such as overweight, obesity, hypercholesterolemia, hyperuricemia, or hypertriglyceridemia, was documented, and we also observed an increase in the combination of 3, 4, 5, and 6 CMRFs. Although we observed a decrease in the percentage of patients with MS, their frequency was still greater than 50 %.

way, Hsu et al., after adjusting for variables such as blood pressure and diabetes *mellitus*, reported that the risk of developing advanced chronic kidney disease increased proportionally with BMI (21). Therefore, in overweight subjects the risk for CKD was 1.87; for patients with class-1 obesity the risk was estimated at 3.57; for patients with type-2 obesity the risk was 6.12; and for patients with extreme obesity the estimated risk reached 7.07 (21). On the other hand, Whan et al. found that in overweight patients the risk of developing hypertension was 1.30, and in patients with obesity it was 1.50 (22).

Our study allowed us to identify that 44.5 % of the subjects already had elevated systolic blood pressure according to the new classification of the American Heart Association. Hypertension is a well-established and independent risk factor for the development of CKD (23). The study by Shulman et al. showed that 5.9 % of the participants in the Hypertension Detection and Follow-Up Program had serum creatinine levels greater than or equal to 1.5 mg/dL, while 2.3 % of 8,683 patients with repeated serum creatinine measurements had a significant loss of renal function at 5 years of follow-up (24). In addition to the above, our study allowed us to document a high frequency of hyperuricemia after donation. Hyperuricemia has been established as a risk factor for chronic kidney disease due to preglomerular arteriopathy and tubulointerstitial inflammation (25).

Our study also revealed a high frequency of renal donors with metabolic syndrome. Studies have associated MS with an increased risk of CKD. A meta-analysis published in 2003 by

Thomas et al. (31) identified that MS increased the risk of having a GFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> by up to 55 %. Other studies have reported how MS increases the risk of CKD from 30 % (5) to 88 % (26). Similarly, the individual components of MS, such as elevated blood pressure, hypertriglyceridemia, and impaired fasting glucose, were associated with an increased risk of loss of renal function (27). Likewise, as more of the components of MS become present, the risk for CKD also increases (27). The study by Feng Sun et al. observed that the presence of one CMRF increased the risk of developing CKD by 14 %, while the presence of five components increased the risk by 2.72 times (5).

In this paper we identified a decrease in the GFR expected for LKD. However, the inferential analysis between risk factors and the decrease in GFR did not reveal a greater association between the presence or number of CMRFs and the presence of MS; however, there is clear evidence that this association can be observed from the third or fifth year of follow-up (28-32). A Mexican study published by Cuevas-Ramos et al. evaluated the impact of MS on GFR in renal donors. The study showed that the presence of MS before nephrectomy was an independent risk factor that increased the risk of having a GFR < 70 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> by 2.2 times (8). On the other hand, the meta-analysis by Thomas et al. analyzed eleven prospective studies and revealed that MS and its components were significantly associated with an increased risk of developing CKD (27). Based on all the above, our results show a high percentage of LKD with CMRFs and MS.

The strategies established to date do not seem to improve CMRFs, so it is important to change and strictly supervise other strategies for modifying lifestyles and habits in LKD in order to modify CMRFs and reduce the frequency of MS. Studies have shown efficacy in reducing the progression of kidney damage with the application of strategies to improve CMRFs (29). Mexico currently has a high frequency of MS (30). With inadequate nutritional habits and sedentary lifestyles (31) the Mexican population has diets characterized by high sodium load, refined carbohydrates, and processed foods (31-33).

Although the study protocol for LKD in our hospital requires patients with MS to have multidisciplinary evaluations in nutrition, endocrinology, and internal medicine to reduce their body weight, it is the Transplant Committee who conditions the donation-to-be until the LKD has demonstrated a change in lifestyle and a significant decrease in body weight. Unfortunately, our results suggest that, in general, LKD resume lifestyles that favor the development of overweight, obesity, and metabolic syndrome.

With a donation rate of 22 transplants per million inhabitants (34), our country needs an increased donation rate to address the high incidence of patients with kidney disease (9). However, our results suggest that we need standardized protocols for LKD that are more stringent and consider excluding patients with CMRFs and MS due to the clear association with the development of kidney disease in other studies. This should be accompanied by a federal policy from the Ministry of Health that favors deceased donor programs. The rate of deceased donors in our country is insufficient (34). Although there are advances in legislative policies with laws that favor universal donation, there are still barriers

that limit deceased donor processes such as a poor culture of donation; the limited infrastructure of hospitals, which cannot carry out procurement processes; no tissue banks; an insufficient number of transplant surgeons, and a complicated distribution and allocation system for organs, tissues, and cells (35). All these barriers must be addressed if deceased donor rates are to be improved and the number of living renal donors is to be reduced in our country.

We need to consider the different limitations of the present study. First, we could not use the definition for MS offered by the Adult Treatment Panel III, and we used different criteria according to the available data recorded in the medical records; and second, we analyzed the data of a small sample size. In conclusion, our study reveals a high percentage of LKD with CMRFs and MS, which is perhaps a reflection of a public health problem in our country. It is shown that after nephrectomy, there is an increased incidence of obesity and overweight in addition to other CMRFs. We must evaluate kidney donation protocols and consider stricter criteria in the selection of LKD, emphasizing follow-up protocols to address CMRFs and MS, accompanied by promotion of an infrastructure policy that favors deceased donor programs.

## REFERENCES

1. Agudelo-Botero M, Valdez-Ortiz R, Giral-Rodríguez L, González Robledo MC, Mino-León D, Rosales-Herrera MF, et al. Overview of the burden of chronic kidney disease in Mexico: Secondary data analysis based on the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open* 2020;10(3):e035285. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035285
2. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtveldt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int* 2014;86(1):162-7. DOI: 10.1038/ki.2013.460
3. Muzaale AD, Massie AB, Wang M-C, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA* 2014;311(6):579-86. DOI: 10.1001/jama.2013.285141
4. Ibrahim HN, Foley R, Tan L, Rogers T, Bailey RF, Guo H, et al. Long-Term Consequences of Kidney Donation. *N Engl J Med* 2009;360(22):459-69. DOI: 10.1056/NEJMoa0804883
5. Sun F, Tao Q, Zhan S. Metabolic syndrome and the development of chronic kidney disease among 118 924 non-diabetic Taiwanese in a retrospective cohort. *Nephrology (Carlton)* 2010;15(1):84-92. DOI: 10.1111/j.1440-1797.2009.01150.x
6. Kitiyakara C, Yamwong S, Cheepudomwit S, Domrongkitchaiorn S, Unkrupinun N, Pakpeankitvattana V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Southeast Asian cohort. *Kidney Int* 2007;71(7):693-700. DOI: 10.1038/sj.ki.5002128
7. Kurella MC, Lo J, Chertow GM. Metabolic Syndrome and the Risk for Chronic Kidney Disease among Nondiabetic Adults. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2134-40. DOI: 10.1681/ASN.2005010106
8. Cuevas-Ramos D, Almeda-Valdés P, Arvizu M, Mata J, Morales-Buenrostro LE, Gabilondo B, et al. Association of the Metabolic Syndrome and Long-Term Renal Function in Kidney Donors. *Transplant Proc* 2011;43(5):1601-6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.02.058
9. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382(9888):260-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X
10. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012;379(9811):165-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5
11. Davis CL, Delmonico FL. Living-Donor Kidney Transplantation: A Review of the Current Practices for the Live Donor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2098-110. DOI: 10.1681/ASN.2004100824
12. Tong A, Chapman JR, Wong G, de Brujin J, Craig JC. Screening and Follow-Up of Living Kidney Donors : A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Transplantation* 2011;92(9):962-72. DOI: 10.1097/TP.0b013e3182328276

13. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, Adams PL, Alberú J, Bakr MA, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Transplantation* 2017;101(8S Suppl 1):S1-109. DOI: 10.1097/TP.00000000000001769
14. Mandelbrot DA, Reese PP, Garg N, Thomas CP, Rodrigue JR, Schinstock C, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. *Am J Kidney Dis* 2020;75(3):299-316. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.10.005
15. Chopra HK, S Ram CV. Recent Guidelines for Hypertension. *Circ Res* 2019;29(124):984-6. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.314789
16. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JL, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120(16):1640-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
17. Sperling LS, Mechanick JL, Neeland IJ, Herrick JC, Després JP, Ndumele CE, et al. The CardioMetabolic Health Alliance Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2015;66(9):1050-67. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328
18. Hernández D, Alvarez A, Armas Am, Rufino M, Porrini E, Torres A, et al. Síndrome metabólico y donación renal de vivo: ¿este síndrome contraindica la donación? *Nefrología* 2009;29(1):20-9.
19. Câmara NO, Iseki K, Kramer H, Liu ZH, Sharma K. Kidney disease and obesity: epidemiology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol* 2017;13(3):181-90. DOI: 10.1038/nrneph.2016.191
20. Leip EP, Wilson PWF. Predictors of New-Onset Kidney Disease in a Community-Based Population. *JAMA* 2004;291(7):844-50. DOI: 10.1001/jama.291.7.844
21. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease. *Ann Intern Med* 2006;144(1):21-8. DOI: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006
22. Wang W, Lee ET, Fabsitz RR, Devereux R, Best L, Welty TK, et al. A Longitudinal Study of Hypertension Risk Factors and Their Relationship to Cardiovascular Disease: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2006;47(3):403-7. DOI: 10.1161/01.HYP.0000200710.29498.80
23. McClellan WM, Flanders WD. Risk Factors for Progressive Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(7):65-70.
24. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, Blaufox MD, Simon D, Langford HG, et al. Prognostic Value of Serum Creatinine and Effect of Treatment of Hypertension on Renal Function. Results From the Hypertension Detection and Follow-Up Program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989;13(5):80-93.
25. Kang DH, Chen W. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: New Understanding of an Old Problem. *Semin Nephrol* 2011;31(5):447-52. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.08.009
26. Rashidi A, Ghanbarian A, Azizi F. Are Patients Who Have Metabolic Syndrome without Diabetes at Risk for Developing Chronic Kidney Disease ? Evidence Based on Data From a Large Cohort Screening Population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(5):976-83. DOI: 10.2215/CJN.01020207
27. Thomas G, Sehgai AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic Syndrome and Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(10):2364-73. DOI: 10.2215/CJN.02180311
28. Watanabe H, Obata H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Aizawa Y. Metabolic syndrome and risk of development of chronic kidney disease: the Niigata preventive medicine study. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26(1):26-32. DOI: 10.1002/dmrr.1058
29. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddu S. Weight Loss Interventions in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Am Soc Nephrol* 2009;4(10):1565-74. DOI: 10.2215/CJN.02250409
30. Gutiérrez-Solis AL, Datta-Banik S, Méndez-González RM. Prevalence of Metabolic Syndrome in Mexico : A systematic Review and Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord* 2018;16(8):395-405. DOI: 10.1089/met.2017.0157
31. Medina C, Tolentino-Mayo L, López-Ridaura R, Barquera S. Evidence of increasing sedentarism in Mexico City during the last decade : Sitting time prevalence, trends, and associations with obesity and diabetes. *PLoS One* 2017;2(12):1-15. DOI: 10.1371/journal.pone.0188518
32. Vega-Vega O, Fonseca-Correa JL, Mendoza-De la Garza A, Rincón-Pedrero R, Espinosa-Cuevas A, Baeza-Arias Y, et al. Contemporary Dietary Intake. Too Much Sodium, Not Enough Potassium, yet Sufficient Iodine. The SALMEX Cohort Results. *Nutrients* 2018;10(7). DOI: 10.3390/nu10070816
33. Galvan-Portillo M, Sánchez E, Cárdenas-Cárdenas LM, Karam R, Claudio L, Cruz M, et al. Dietary patterns in Mexican children and adolescents: Characterization and relation with socioeconomic and home environment factors. *Appetite* 2017;121:275-84. DOI: 10.1016/j.appet.2017.11.088
34. Centro Nacional de Trasplantes; 2019 [accessed August 10, 2019]. Available at: <https://datos.gob.mx/busca/organization/cenatra>.
35. Centro Nacional de Trasplantes; 2019 [Accessed August 27, 2019]. Available at: <https://datos.gob.mx/busca/dataset/establecimientos-activos-y-sus-programas-al-30-de-junio-de-2019/resource/84534054-96b1-47c5-b99b-713c1d8eb044>.



## Trabajo Original

Valoración nutricional

### Psoas muscle mass, nutritional status, inflammation, and their relationship with prognosis in patients with pancreatic adenocarcinoma

*Masa del músculo psoas, estado nutricional, inflamación y su relación con el pronóstico en pacientes con adenocarcinoma de páncreas*

İlhan Yıldırım<sup>1</sup>, Tezcan Kaya<sup>1</sup>, Kubilay İşsever<sup>1</sup>, Ahmed Cihad Genç<sup>2</sup>, Alper Karacan<sup>3</sup>, Attila Önmez<sup>4</sup>, and İlhan Hacıbekiroğlu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. Sakarya Üniversitesi. Serdivan, Sakarya. Turkey. <sup>2</sup>Department of Internal Medicine. Geyve Government Hospital. Geyve, Sakarya. Turkey. <sup>3</sup>Department of Radiology. Faculty of Medicine. Sakarya Üniversitesi. Serdivan, Sakarya. Turkey. <sup>4</sup>Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. Düzce Üniversitesi. Düzce, Turkey. <sup>5</sup>Department of Medical Oncology. Faculty of Medicine. Sakarya Üniversitesi. Serdivan, Sakarya. Turkey

#### Abstract

**Introduction:** some factors have been shown to be associated with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma. Recently, some studies suggested that malnutrition, muscle mass, and inflammation might have an effect on survival in patients with pancreatic malignancy.

**Objectives:** to investigate the association between psoas muscle mass, inflammation, nutritional status at the time of diagnosis, and survival in patients with pancreatic adenocarcinoma.

**Methods:** this retrospective study included 219 patients diagnosed with pancreatic carcinoma. The nutritional status, inflammation, and psoas muscle mass of the patients at the time of diagnosis were evaluated. Nutritional status was assessed using the Prognostic Nutritional Index (PNI). Leucocyte count and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) were used for inflammation assessment. Psoas muscle mass was calculated by using abdominal computed tomography images of the patients.

**Keywords:**

Pancreatic adenocarcinoma. Sarcopenia. Malnutrition. Survival. Psoas muscle area.

#### Resumen

**Introducción:** se ha demostrado que algunos factores se asocian a la supervivencia en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas. Recientemente, algunos estudios sugirieron que la desnutrición, la masa muscular y la inflamación podrían afectar a la supervivencia de los pacientes con neoplasias malignas pancreáticas.

**Objetivo:** investigar la asociación entre masa muscular del psoas, inflamación, estado nutricional en el momento del diagnóstico y supervivencia en pacientes con adenocarcinoma de páncreas.

**Métodos:** este estudio retrospectivo incluyó a 219 pacientes diagnosticados de carcinoma de páncreas. Se evaluaron el estado nutricional, la inflamación y la masa del músculo psoas de los pacientes en el momento del diagnóstico. El estado nutricional de los pacientes se evaluó con el Índice Nutricional Pronóstico (PNI). El recuento de leucocitos y el cociente de neutrófilos/linfocitos (NLR) se emplearon para la evaluación de la inflamación. La masa del músculo psoas se calculó utilizando las imágenes de tomografía computarizada abdominal de los pacientes.

**Palabras clave:**

Adenocarcinoma de páncreas. Sarcopenia. Desnutrición. Supervivencia. Área del músculo psoas.

**Resultados:** la edad media de los pacientes (80 mujeres y 139 hombres) fue de  $66,6 \pm 11,7$  años. Según los resultados del PNI, 155 pacientes tenían un estado nutricional normal (70 %) mientras que 64 pacientes estaban desnutridos (30 %). La supervivencia de los pacientes con estado nutricional normal fue significativamente mayor que la de los pacientes desnutridos ( $p < 0,001$ ). No hubo ninguna relación significativa entre el área del músculo psoas, el recuento de leucocitos, el NLR y el tiempo de supervivencia.

**Conclusión:** la supervivencia de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas con desnutrición en el momento del diagnóstico fue significativamente menor que la de los pacientes sin desnutrición.

Received: 11/02/2021 • Accepted: 22/06/2021

*Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.*

Yıldırım İ, Kaya T, İşsever K, Cihad Genç A, Karacan A, Önmez A, Hacıbekiroğlu İ. Psoas muscle mass, nutritional status, inflammation, and their relationship with prognosis in patients with pancreatic adenocarcinoma. Nutr Hosp 2021;38(5):1009-1015

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03573>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Tezcan Kaya. Department of Internal Medicine. Faculty of Medicine. Sakarya Üniversitesi. Serdivan, 54187 Sakarya. Turkey  
e-mail: tezcan@sakarya.edu.tr

## INTRODUCTION

Cancer is the second most common cause of death after cardiovascular disease worldwide (1). Pancreatic cancer has a very poor prognosis and is the fourth most common cause of death among other cancer types in the USA (2). The disease is rarely seen before the age of 45 years but the incidence increases with age. The disease is most frequently seen at the ages between 65 and 69 years for men, and between 75 and 79 years for women according to the Global Disease Burden Study (3).

Despite recent advances in medicine over the last century, the survival of patients with pancreatic cancer improved only a little (4). Pancreatic cancer is one of the rare cancer types with a mortality rate of 100 %. It shows the shortest survival time when we consider all cancer types (5,6). It has the poorest prognosis among all solid tumors (7). Patients with pancreatic adenocarcinoma have an average 5-year survival of 10 % to 15 % (8).

Factors such as age, tumor size, disease stage, lymph-node metastasis, tumor grade, and serum CA19-9 levels have been shown to be associated with survival in patients with pancreatic adenocarcinoma (9,10). New prognostic markers for patients with pancreatic cancer are still under investigation. Recently, some studies suggested that malnutrition, sarcopenia, and inflammation might have an effect on survival in patients with malignancies (11-17). Malnutrition, defects in inflammatory response, and reduction in muscle mass can cause increased sensitivity to infection, delay in wound healing, and postoperative complications (11-13). Sarcopenia is defined as a reduction in muscle mass and muscle strength. In some studies it was seen that cancer patients with sarcopenia had worse prognoses (14-17). We aimed to investigate the possible association between psoas muscle mass, inflammation, nutritional status at the time of diagnosis, and survival in patients with pancreatic adenocarcinoma.

## MATERIAL AND METHODS

This retrospective study included 219 consecutive patients with pancreatic adenocarcinoma who were admitted to the medical oncology outpatient clinic of a university hospital between January 2015 and January 2019. Inclusion criteria were a diagnosis of pancreatic cancer based on a pathology specimen and/or radiological imaging, and age older than 18 years. Patients were excluded from the study if they were pregnant, diagnosed with another malignancy, or had infection, chronic inflammatory disease, liver cirrhosis, proteinuria, steroid usage, muscle disease, or any other disease that can cause sarcopenia, malnutrition and hypoalbuminemia.

Clinical, laboratory, and demographic data were obtained from patient records at the hospital. Psoas muscle mass, nutritional status, and inflammation status were determined and collected from laboratory results and measurements at the time of the first visit. All the data collected were those recorded when they were first diagnosed with pancreatic adenocarcinoma, in the pre-treatment

period. The association between psoas muscle mass, sarcopenia, inflammation status, nutritional status at the time of diagnosis, and prognosis was investigated. The study was approved by the local university ethics committee.

## ASSESSMENT OF NUTRITIONAL STATUS

The Prognostic Nutritional Index (PNI) was used to assess the nutritional status of patients. The PNI was calculated from serum albumin and lymphocyte count values. The calculation was performed by using the suggested formula —  $10 \times \text{serum albumin (g/L)} + (5 \times \text{lymphocyte count (109/L)})$ . According to reference data, a PNI lower than 45 was considered malnourishment (18).

## ASSESSMENT OF INFLAMMATION

Leucocyte count, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) from a complete blood count, which were routinely performed during outpatient clinic follow-up visits, were used.

## PSOAS MUSCLE MASS MEASUREMENT

Right psoas muscle mass was calculated from sections at the level of the 3<sup>rd</sup> lumbar vertebra using the abdominal computed tomography (CT) scans carried out for diagnosis and staging. Measurements were made by an experienced radiology specialist. The collected data were evaluated for each gender separately, and patients below the 25<sup>th</sup> percentile were deemed sarcopenic (19). CT scans were performed using a Somatom Definition AS 128-Slice (Siemens, Germany). Parameter adjustments included 5 mm as sequence thickness, 2 as throb, 5 mm as restructuring interval, and 320-400 mm as FOV (depending on patient size). Staging was performed by using the 2010 World Health Organisation TNM classification for pancreatic exocrine tumors (20).

## STATISTICAL ANALYSIS

The NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used for the statistical analysis. While evaluating the study data, in addition to descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, 25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentile, frequency, ratio, minimum and maximum) the distribution of the data was evaluated using the Shapiro-Wilk test. The Mann-Whitney U-test was used to compare two groups not showing a normal distribution of quantitative data. A regression analysis was used to determine the effect of independent variables on the dependent variable. The Kaplan-Meier method was used to compare survival processes as a group. Significance was evaluated as  $p < 0.05$ .

## RESULTS

The mean age of patients (80 female and 139 male) was  $66.6 \pm 11.7$  years. The male/female ratio was 1.73. Median psoas muscle area, leucocyte count, and NLR were 599 mm (447-801), 7.70 K/ $\mu$ L (5.98-9.37), and 2.84 (2.02-4.53), respectively. Mean PNI of patients was  $45.05 \pm 7.8$ . The patients were at stage 1 or stage 4 according to the tumor-nodes-metastasis (TNM) classification. The demographic and laboratory characteristics of patients are shown in table I. Mean psoas muscle area stratified by gender was statistically lower for female than male subjects ( $463 \pm 136$  vs.  $749 \pm 244$  mm $^2$ ,  $p < 0.001$ ).

Psoas muscle mass was measured using abdominal CT scans in 191 patients (87.2 %) out of the 219 patients included in the study. Sarcopenia was found in 25.1 % (48) of patients in whom psoas muscle mass was measured. There was no significant relationship between sarcopenic status and age, body mass index, survival, NLR, operational status, hypertension, cholecystectomy, and TNM classification ( $p > 0.05$ ) (Table II and Table III). The characteristics of the patients with and without sarcopenia are shown in table II and table III.

Malnutrition was found in 30 % ( $n = 64$ ) of the patients according to PNI, while 70 % ( $n = 155$ ) were found to have a normal nutritional status (Table IV). The mean age of patients with normal nutrition

**Table I.** Demographic and clinical characteristics of patients with pancreatic adenocarcinoma

Parameters	All patients (n = 219)	Female (n = 80)	Male (n = 139)	p
Age (years)	$66.6 \pm 11.7$	$65 \pm 14.7$	$67.5 \pm 9.4$	0.454
Body mass index (kg/m $^2$ )	$24.2 \pm 5.4$	$26.1 \pm 6.1$	$23.2 \pm 4.8$	0.084
Survival (months)	10 (4-22)	10 (4-20)	11 (4-23)	0.250
Psoas muscle area (mm $^2$ )	$647 \pm 252$	$463 \pm 136$	$749 \pm 244$	0.001
Neutrophil/Lymphocyte ratio	2.8 (2-4.5)	2.6 (1.8-4.5)	3 (2-4.5)	0.121
Tumor-nodes-metastasis 1	44 (21.1 %)	15 (6.8 %)	29 (13.2 %)	0.733
Tumor-nodes-metastasis 4	175 (79.9 %)	65 (29.7 %)	110 (50.2 %)	
Operational status	44 (20.1 %)	15 (6.8 %)	29 (13.3 %)	0.707
Diabetes mellitus	83 (37.9 %)	33 (15.1 %)	50 (22.8 %)	0.438
Coronary artery disease	22 (10.0 %)	6 (2.7 %)	16 (7.3 %)	0.342
Cerebrovascular disease	2 (3.2 %)	4 (1.8 %)	3 (1.4 %)	0.223
Hypertension	75 (34.2 %)	25 (11.4 %)	50 (22.8 %)	0.478
Cholecystectomy	46 (29.1 %)	17 (10.8 %)	29 (18.4 %)	0.866
Smoking	13 (20.3 %)	2 (3.1 %)	11 (17.2 %)	0.119

**Table II.** Features associated with sarcopenia in male patients with pancreatic adenocarcinoma

Parameters	Without sarcopenia (n = 92)	With sarcopenia (n = 31)	p
Age (years)	$66.6 \pm 8.9$	$67.8 \pm 11.1$	0.551
Body mass index (kg/m $^2$ )	$23 \pm 4.1$	$22.3 \pm 5.7$	0.708
Survival (months)	13.5 (5-26)	8 (3-16)	0.166
Psoas muscle area (mm $^2$ )	$841 \pm 208$	$475 \pm 87$	0.001
Neutrophil/Lymphocyte ratio	2.7 (2-4.2)	3.6 (2.5-6.1)	0.59
Operated patients	18 (14.6 %)	9 (7.3 %)	0.271
Hypertension	35 (28.5 %)	10 (8.1 %)	0.563
Patients with cholecystectomy	20 (21.5 %)	7 (7.5 %)	0.400
Tumor-nodes-metastasis 1	18 (14.6 %)	9 (7.3 %)	0.289
Tumor-nodes-metastasis 4	74 (60.2 %)	22 (17.9 %)	

**Table III.** Features associated with sarcopenia in female patients with pancreatic adenocarcinoma

Parameters	Without sarcopenia (n = 51)	With sarcopenia (n = 17)	p
Age (years)	64.1 ± 14.9	67.1 ± 13.3	0.492
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.3 ± 7	23.8 ± 3.4	0.524
Survival (months)	11 (5-29)	10 (4-17.5)	0.610
Psoas muscle area (mm <sup>2</sup> )	515 ± 114	308 ± 52	0.001
Neutrophil/Lymphocyte ratio	2.4 (1.8-4.1)	2 (1.7 -4.6)	0.994
Operated patients	10 (14.7 %)	2 (2.9 %)	0.372
Hypertension	16 (23.5 %)	4 (5.9 %)	0.372
Patients with cholecystectomy	13 (23.6 %)	3 (5.5 %)	0.433
Tumor-nodes-metastasis 1	10 (14.1 %)	2 (2.9 %)	0.639
Tumor-nodes-metastasis 4	41 (60.3 %)	15 (22.1 %)	

**Table IV.** Comparison of parameters according to the nutritional status of patients

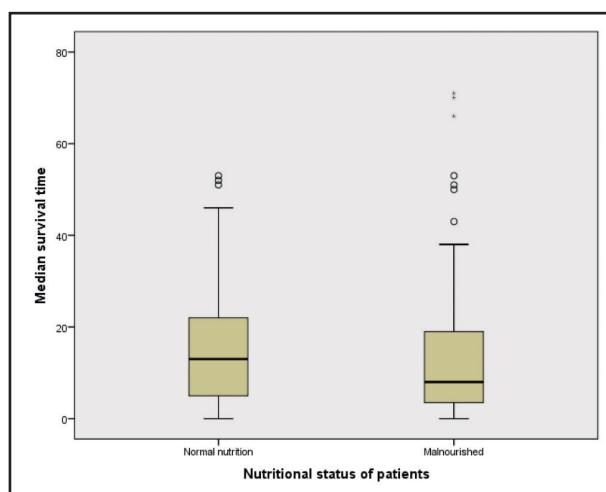
Parameter	Normal nutrition (PNI ≥ 45) (n = 155)	Malnourished (PNI < 45) (n = 64)	p
Age (years)	65.5 ± 11.4	69 ± 8.5	0.001
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 5.3	25.3 ± 5.3	0.464
Survival (Months)	16.5 (7-31)	8 (3-18)	0.040
Psoas muscle area (mm <sup>2</sup> )	681 ± 240	671 ± 267	0.324
Neutrophil/Lymphocyte ratio	2.6 (2-4)	2.9 (2-4.9)	0.468
Tumor-nodes-metastasis 1	22 (10 %)	22 (10 %)	0.986
Tumor-nodes-metastasis 4	85 (38.8 %)	90 (41.2 %)	
Diabetes mellitus	41 (18.7 %)	42 (19.2 %)	0.901
Coronary artery disease	14 (6.4 %)	8 (3.7 %)	0.144
Hypertension	39 (17.8 %)	36 (16.4 %)	0.502
Patients with cholecystectomy	27 (17.1 %)	19 (12 %)	0.088
Operated patients	22 (10 %)	22 (10.0 %)	0.685

PNI: prognostic nutritional index.

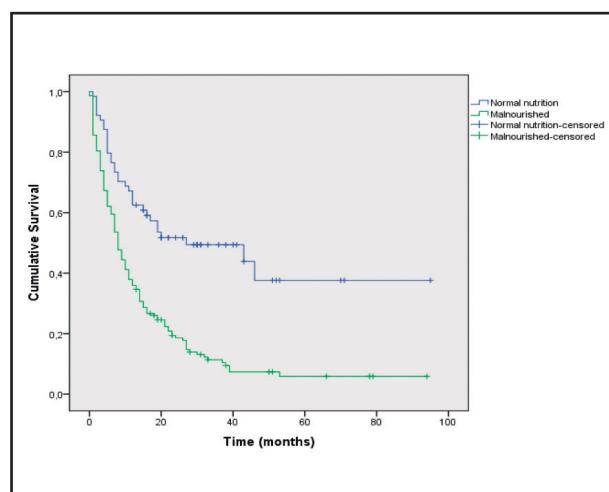
was significantly lower ( $65.5 \pm 11.4$ ) than that of malnourished patients ( $69 \pm 8.5$ ) ( $p = 0.001$ ) (Table IV). Malnourished patients had a significantly shorter survival (median 8 (3-18) months) when compared to patients with normal nutrition (median 16.5 (7-31) months) ( $p = 0.04$ ) (Table IV, Fig. 1). Table IV shows the comparison of parameters according to patient nutritional status.

A Kaplan-Meier survival analysis of patients with pancreatic adenocarcinoma and the effect on survival stratified by nutritional status showed that patients with malnutrition have significantly shorter survival periods (log-rank,  $p < 0.001$ ) (Fig. 2). A multiple

linear regression analysis that was performed to evaluate the effects of parameters on survival was found to yield statistically significant results ( $F (9.41) = 2.406$ ,  $p < 0.001$ ). Independent variables in the model explain 34.6 % of total variance in survival ( $R^2 = 0.346$ ,  $p < 0.001$ ). When regression coefficients were analyzed, it was seen that factors such as PNI score  $\geq 45$  ( $\beta = -0.146$ ,  $p < 0.05$ ), having stage-1 disease ( $\beta = 0.331$ ,  $p < 0.05$ ), having low CA19-9 levels ( $\beta = -0.152$ ,  $p < 0.05$ ), and younger age ( $\beta = -0.171$ ,  $p < 0.05$ ) have a significantly positive effect on survival (Table V).

**Figure 1.**

Median survival time as stratified by patient nutritional status was statistically lower for malnourished than for well nourished subjects (8 (3-18) vs. 16.5 (7-31),  $p = 0.040$ ).

**Figure 2.**

Kaplan-Meier survival analysis of patients with pancreatic adenocarcinoma and effect on survival stratified by nutritional status. Patients with malnutrition have shorter survival ( $p < 0.001$ ).

**Table V. Multivariate analysis of factors affecting survival**

Variables	B	Std. deviation	$\beta$	t	p
Sarcopenia status	1.736	6.059	0.048	0.286	0.776
NLR	-0.748	0.386	-0.271	-1.939	0.059
PNI $\geq$ 45	-5.358	2.575	-0.146	-2.081	0.039
Age (years)	-0.252	0.229	-0.171	-2.464	0.015
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	0.508	0.47	0.164	1.081	0.286
Gender - male	0.292	4.94	0.008	0.059	0.953
CA19-9	-0.001	0.001	-0.152	-2.304	0.022
Uric acid	0.628	1.449	0.058	0.433	0.667
Stage-1 disease	15.078	6.208	0.331	2.429	0.020

NLR: neutrophil to lymphocyte ratio; PNI: prognostic nutritional index; BMI: body mass index.

## DISCUSSION

The present study revealed that the presence of malnutrition, high levels of CA19-9, advanced disease, and advanced age at the time of diagnosis significantly affect survival negatively in patients with pancreatic carcinoma. On the other hand, there was no significant relationship between patient inflammation status, psoas muscle mass, sarcopenia, and survival.

Malnutrition is frequently seen in patients with malignancy. The severity of malnutrition varies according to cancer type, location, and stage in these patients. Loss of weight and appetite were found in nearly half of newly diagnosed patients, and in 75 % of patients with advanced-stage disease (21). Malnutrition is highly prevalent in patients with pancreatic cancer (22). Conditions such as anorexia, nausea, vomiting, abdominal distension, pain, and infection caused by the disease may lead to malnutrition (23). The

extent of weight loss is vitally important for prognosis. The presence of weight loss before treatment onset is associated with shorter survival (22). We used the Onodera Prognostic Index to evaluate the nutritional status of patients (18). The current study showed that 30 % of patients had malnutrition. The mean age of patients with malnutrition was significantly higher. And malnourished patients had a significantly shorter survival time. Our findings are compatible with those of similar studies in the literature, revealing a longer survival in patients with no malnutrition (22,24,25).

Recently, researchers focused on sarcopenia and its association with survival in patients with malignancy. Various methods such as body imaging techniques, bioimpedance analysis, and anthropometric measures are used to analyze sarcopenia, and studies are still ongoing to find out the gold standard method. We analyzed the association between sarcopenia and survival, and could not find any significant relationship between these neither in male

nor in female patients. In contrast, some studies suggest a shorter survival in patients with sarcopenia (26). This difference can be caused by the use of different methods for the diagnosis of sarcopenia. In various studies, while sarcopenia was evaluated, it was standardized for height by dividing by height squared. Since data related to patient height were missing in the records used for our retrospective study, the data were calculated separately for both genders, and values < 25<sup>th</sup> percentile were considered sarcopenic.

There is no gold-standard screening test for pancreatic cancer yet. However, CA 19-9 is a well-accepted laboratory test for screening pancreatic cancer with a sensitivity of 80 %, and a specificity of 90 % (27). On the other hand, CA19-9 levels are prone to increase not only in pancreatic adenocarcinoma but also in hepatocellular cancer, biliary duct malignancies, and rarely in cases of gallstones, cholangitis, pancreatitis, cirrhosis, and other malignancies (i.e., gastric, ovary, colorectal, breast, uterine cancers) (27). The high sensitivity and specificity rates of CA 19-9 for pancreatic cancer are closely related to the diameter of the tumor. Unfortunately, their efficiency is limited, especially for detecting small, surgically resectable tumors (28). Serum CA 19-9 level is associated with resectability and long-term prognosis (28). When we analyzed the regression coefficients in our study, it was found that low levels of CA 19-9 had a significantly positive effect upon survival.

High neutrophil counts cause progression of neoplasia by releasing various growth factors and maintaining a suitable environment for tumor formation (29). In some studies, it has been suggested that the presence of inflammation may affect prognosis in patients with pancreatic cancer (30). Iwai N. et al. reported that high NLRs may be an independent indicator of poor prognosis in patients with unresectable pancreatic cancer (30). However, we could not find a significant relationship between NLR at the time of diagnosis and survival in our study.

It is difficult to treat pancreatic cancer, which has a high mortality rate (4,5). In all, 90 % of patients are inoperable, and 40-50 % of these are found in a locally advanced stage. Mean survival time is 6-10 months, but unfortunately this time is only 3-6 months for metastatic cases (31). Thus, diagnosing pancreatic cancer in early stages is of vital importance for survival and operability. In the present study, mortality rates were found to be 21.1 % for patients with stage-1 disease, and 78.9 % for patients with stage-4 disease. These findings are in line with those of similar studies in the literature, revealing a longer survival for patients with early-stage disease (4,5). Also in our study, the analysis of regression coefficients showed that a diagnosis of stage-1 disease had a significantly positive effect upon survival.

In conclusion, the present study showed that younger age, early-stage disease, low CA19-9 levels, and PNI score ≥ 45 were associated with longer survival in patients with pancreatic cancer. No significant relationship was found between survival rates and psoas muscle mass, presence of sarcopenia, and NLR at the time of diagnosis. We consider that a prospective study including various parameters related to sarcopenia, inflammation, and malnutrition would be beneficial for a better understanding of this issue.

## REFERENCES

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2019;69(1):7-34. DOI: 10.3322/caac.21551
- GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterology Hepatology* 2019;4(12):934-47. DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30347-4
- McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology* 2018;24(43):4846-61. DOI: 10.3748/wjg.v24.i43.4846
- Minicozzi P, Cassetti T, Vener C, Sant M. Analysis of incidence, mortality and survival for pancreatic and biliary tract cancers across Europe, with assessment of influence of revised European age standardisation on estimates. *Cancer Epidemiology* 2018;55:52-60. DOI: 10.1016/j.canep.2018.04.011
- Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World Journal of Oncology* 2019;10:10-27. DOI: 10.14740/wjon1166
- Klee J, Korc M, Apte M, La Vecchia C, Johnson CD, et al. Pancreatic cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2016;2:1-23. DOI: 10.1038/nrdp.2016.22
- Lin Y, Yagyu K, Egawa N, Ueno M, Nakao H, et al. An Overview of Genetic Polymorphisms and Pancreatic Cancer Risk in Molecular Epidemiologic Studies. *Journal of Epidemiology* 2011;21(1):2-12. DOI: 10.2188/jea.je20100090
- Kimura K, Amano R, Nakata B, Yamazoe S, Hirata K, et al. Clinical and pathological features of five-year survivors after pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2014;12:360. DOI: 10.1186/1477-7819-12-360
- Khomiak A, Brunner M, Kordes M, Lindblad S, Miksch RC, et al. Recent Discoveries of Diagnostic, Prognostic and Predictive Biomarkers for Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3234. DOI: 10.3390/cancers12113234
- Pacelli F, Bossola M, Rosa F, Tortorelli AP, Papa V, Doglietto GB. Is malnutrition still a risk factor of postoperative complications in gastric cancer surgery? *Clinical Nutrition* 2008;27:398-407. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.03.002
- Alifano M, Mansuet-Lupo A, Lococo F, Roche N, Bobbio A, et al. Systemic inflammation, nutritional status and tumor immune microenvironment determine outcome of resected nonsmall cell lung cancer. *PLoS One* 2014;9:e106914. DOI: 10.1371/journal.pone.0106914
- Schwegler I, von Holzen A, Gutzwiller JP, Schlumpf R, Mühlbach S, Stanga Z. Nutritional risk is a clinical predictor of postoperative mortality and morbidity in surgery for colorectal cancer. *British Journal of Surgery* 2010;97(1):92-77. DOI: 10.1002/bjs.6805
- Menezes TM, Dias MO, Reis R, Elias J, Lucchesi FR, Araujo RLC. Prognostic value of muscle depletion assessed by computed tomography for surgical outcomes of cancer patients undergoing total esophagectomy and gastrectomy. *Journal of Surgical Oncology* 2020;121:814-22. DOI: 10.1002/jso.25822
- Deng HY, Zha P, Peng L, Hou L, Huang KL, Li XY. Preoperative sarcopenia is a predictor of poor prognosis of esophageal cancer after esophagectomy: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Diseases of the Esophagus* 2019;32(3):115. DOI: 10.1093/dote/doj115
- Grün J, Elfinger L, Le H, Weiß C, Otto M, Reißfelder C, Blank S. The Influence of Pretherapeutic and Preoperative Sarcopenia on Short-Term Outcome after Esophagectomy. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3409. DOI: 10.3390/cancers12113409
- Oshima M, Okano K, Suto H, Ando Y, Kamada H, Masaki T, et al. Changes and prognostic impact of inflammatory nutritional factors during neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with resectable and borderline resectable pancreatic cancer. *BMC Gastroenterology* 2020;20(1):423. DOI: 10.1186/s12876-020-01566-8
- Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery of malnourished cancer patients. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 1984;85(9):1001-5.
- Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2019;22(1):10-22. DOI: 10.1007/s10120-018-0882-2

20. Bosman FT, Carneiro F, Hruban R H, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system, fourth edition. France: IARC; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/101553728>.
21. Hopkinson JB, Wright DN, McDonald JW, Corner JL. The prevalence of concern about weight loss and change in eating habits in people with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2006;32(4):322-31. DOI: 10.1016/j.jpainsympman.2006.05.012
22. Bachmann J, Heiligensetzer M, Krakowski-Roosen H, Büchler MW, Friess H, Martignoni ME. Cachexia worsens prognosis in patients with resectable pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2008;12(7):1193-201. DOI: 10.1007/s11605-008-0505-z
23. Hendifar AE, Petzel MQB, Zimmers TA, Denlinger CS, Matrisian LM, et al. Pancreas cancer-associated weight loss. *Oncologist* 2019;24(5):691-701. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0266
24. Geng Y, Qi Q, Sun M. Prognostic nutritional index predicts survival and correlates with systemic inflammatory response in advanced pancreatic cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2015;41:1508-14. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.07.022
25. Bicaklı DH, Uslu R, Güney SC, Coker A. The Relationship Between Nutritional Status, Performance Status, and Survival Among Pancreatic Cancer Patients. *Nutrition and Cancer* 2020;72(2):202-8. DOI: 10.1080/01635581.2019.1634217
26. Peng P, Hyder O, Firoozmand A, Kneueritz P, Schulick RD, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2012;16(8):1478-86. DOI: 10.1007/s11605-012-1923-5
27. Bruenderman EH, Martin RC. High-risk population in sporadic pancreatic adenocarcinoma: guidelines for screening. *Journal of Surgical Research* 2015;194(1):212-9. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.046
28. Chakraborty S, Baine MJ, Sasson AR, Batra SK. Current status of molecular markers for early detection of sporadic pancreatic cancer. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011;1815(1):44-64. DOI: 10.1016/j.bbcan.2010.09.002
29. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010;140: 883-99. DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025
30. Iwai N, Okuda T, Sakagami J, Harada T, Ohara T, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts prognosis in unresectable pancreatic cancer. *Scientific Reports* 2020;10(1):18758. DOI: 10.1038/s41598-020-75745-8
31. Kleeff J, Michalski C, Friess H, Büchler MW. Pancreatic cancer: from bench to 5-year survival. *Pancreas* 2006;33(2):111-8. DOI: 10.1097/01.mpa.0000229010.62538.f2



## Trabajo Original

Valoración nutricional

### SeDREno study — Prevalence of hospital malnutrition according to GLIM criteria, ten years after the PREDyCES study

*Estudio SeDREno: prevalencia de la desnutrición hospitalaria según los criterios GLIM, diez años después del estudio PREDyCES*

Ana Zugasti-Murillo<sup>1</sup>, María Estrella Petrina-Jáuregui<sup>1</sup>, Carmen Ripa-Ciáurriz<sup>2</sup>, Rebeca Sánchez-Sánchez<sup>3</sup>, Francisco Villazón-González<sup>4</sup>, Ángela González-Díaz Faes<sup>5</sup>, Carmen Fernández-López<sup>6</sup>, Laura Calles-Romero<sup>7</sup>, Ángela Martín-Palmero<sup>8</sup>, María Riestra-Fernández<sup>9</sup>, Maddalen Dublang-Irazabal<sup>10</sup>, Josefa Rengel-Jiménez<sup>11</sup>, Margarita Díez-Muñiz-Alique<sup>12</sup>, José Javier Agorreta-Ruiz<sup>13</sup>, José Luis Salsamendi-Pérez<sup>14</sup>, Ihintza Larrañaga-Unanue<sup>15</sup>, María Luisa Abinzano-Guillén<sup>16</sup>, Olatz Olariaga<sup>17</sup>, and Juan José de la Cruz<sup>18</sup>; on behalf of the researchers of the SeDRENo study

<sup>1</sup>Nutrition Section. Department of Endocrinology and Nutrition. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona, Spain. <sup>2</sup>Pharmacy Department. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián, Spain. <sup>3</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo, Bizkaia, Spain. <sup>4</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Central Asturias. Oviedo, Spain. <sup>5</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander, Spain. <sup>6</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Araba. Vitoria, Spain. <sup>7</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario Basurto. Bilbao, Spain. <sup>8</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital San Pedro. Logroño, Spain. <sup>9</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón, Asturias, Spain. <sup>10</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital Universitario de Galdakao. Galdakao, Bizkaia, Spain. <sup>11</sup>Artificial Nutrition Unit. Hospital Universitario San Agustín. Avilés, Asturias, Spain. <sup>12</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital de Sierrallana y Tres Mares. Torrelavega, Cantabria, Spain. <sup>13</sup>Department of Internal Medicine. Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra, Spain. <sup>14</sup>Pharmacy Department. Hospital de Zumárraga. Zumárraga, Gipuzkoa, Spain. <sup>15</sup>Department of Endocrinology and Nutrition. Hospital de Mendaro. Mendaro, Gipuzkoa, Spain. <sup>16</sup>Department of Internal Medicine. Hospital García Orcoyen. Estella, Navarra, Spain. <sup>17</sup>Pharmacy Department. Onkologikoa. San Sebastián, Spain. <sup>18</sup>Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, Spain

## Abstract

**Background & aims:** the last large multicenter study on disease-related malnutrition (DRM) in Spain (the PREDyCES study) showed a 23.7 % prevalence of malnutrition, according to the Nutritional Risk Screening (NRS-2002) tool. The main objective of the SeDREno study was to assess the prevalence of hospital malnutrition upon admission, according to GLIM criteria, ten years later.

**Methods:** a cross-sectional, observational, multicenter study in standard clinical practice, conducted in 17 hospitals during a period of five to seven days. Patients were initially screened using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), and then assessed using the GLIM criteria for diagnosis and severity grading.

**Results:** a total of 2,185 patients, 54.8 % males, mean age 67.1 (17.0) years (50.2 % aged  $\geq 70$  years), were evaluated. Malnutrition was observed in 29.7 % of patients according to GLIM criteria (12.5 % severe, 17.2 % moderate). In patients  $\geq 70$  years malnutrition was observed in 34.8 %. The clinical conditions significantly associated with a higher prevalence of malnutrition were dysphagia (47.6 %), cognitive impairment (43.4 %), cancer (39.1 %), gastrointestinal disease (37.7 %), diabetes (34.8 %), and cardiovascular disease (33.4 %). The multivariate analysis revealed that gender, BMI, diabetes, cancer, gastrointestinal disorders, and polypharmacy were the main independent factors associated with DRM. Malnutrition was associated with an increase in length of hospital stay and death ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** DRM in admitted patients has increased in Spain in the last 10 years paralleling ageing of the population. In the SeDREno study almost one in three patients are malnourished. A systematic assessment of nutritional status allows early detection and implementation of nutritional interventions to achieve a better clinical outcome.

### Keywords:

Malnutrition. Disease-related malnutrition. Screening. Diagnosis. GLIM criteria.

Received: 07/04/2021 • Accepted: 10/06/2021

**Acknowledgements:** the authors would like to thank Abbott Nutrition for the technical support provided to develop the study. We are grateful to all site investigators and research assistants at participating sites for their collaboration. We thank Dr. Montserrat Vidal for her review and editorial assistance, and Juan José de la Cruz Troca for providing statistical support in the analysis of the data and statistical advice concerning the manuscript.

**Statement of authorship:** Zugasti-Murillo A and Petrina-Jáuregui ME supervised the field work and wrote the final manuscript. Abbott Nutrition provided technical support for this study.

**Conflicts of interest:** all authors of the SeDREno Working Group deny having any conflicts of interest.

Zugasti-Murillo A, Petrina-Jáuregui ME, Ripa-Ciáurriz C, Sánchez-Sánchez R, Villazón-González F, González-Díaz Faes Á, Fernández-López C, Calles-Romero L, Martín-Palmero Á, Riestra-Fernández M, Dublang-Irazabal M, Rengel-Jiménez J, Díez-Muñiz-Alique M, Agorreta-Ruiz JJ, Salsamendi-Pérez JL, Larrañaga-Unanue I, Abinzano-Guillén ML, Olariaga O, de la Cruz JJ; on behalf of the researchers of the SeDRENo study. SeDREno study — Prevalence of hospital malnutrition according to GLIM criteria, ten years after the PREDyCES study. Nutr Hosp 2021;38(5):1016-1025

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03638>

### Correspondence:

Ana Zugasti Murillo. Sección de Nutrición. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Navarra. Calle de Irúnlarrea, 3. 31008 Pamplona, Navarra, Spain  
e-mail: ana.zugasti.murillo@cfnavarra.es

## Resumen

**Antecedentes y objetivos:** el último gran estudio multicéntrico sobre desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) en España (el estudio PREDyCES) mostró una prevalencia de desnutrición del 23,7 % según la herramienta Nutritional Risk Screening (NRS-2002). El principal objetivo del estudio SeDREno fue evaluar la prevalencia de la desnutrición hospitalaria al ingreso según los criterios GLIM diez años después.

**Métodos:** estudio transversal, observacional, multicéntrico, según la práctica clínica estándar, realizado en 17 hospitales durante un período de cinco a siete días. Los pacientes fueron evaluados inicialmente con la herramienta de detección universal de desnutrición (MUST) y luego con los criterios GLIM para el diagnóstico de DRE y la clasificación de la gravedad.

**Resultados:** se evaluaron 2185 pacientes, con un 54,8 % de varones, una edad media de 67,1 (17,0) años (50,2 %  $\geq$  70 años). Se observó desnutrición en el 29,7 % de los pacientes según los criterios GLIM (12,5 % grave, 17,2 % moderada). Entre los pacientes  $\geq$  70 años se observó desnutrición en el 34,8 %. Las condiciones clínicas asociadas significativamente con una mayor prevalencia de desnutrición fueron la disfagia (47,6 %), el deterioro cognitivo (43,4 %), el cáncer (39,1 %), las enfermedades gastrointestinales (37,7 %), la diabetes (34,8 %) y la patología cardiovascular (33,4 %). El análisis multivariante reveló que el sexo, el IMC, la diabetes, el cáncer, los trastornos gastrointestinales y la polimedición eran los principales factores independientes asociados a la DRE. La desnutrición se asoció a un aumento de la duración de la estancia hospitalaria y la muerte ( $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** la DRE en pacientes ingresados ha aumentado en España en los últimos 10 años en paralelo con el aumento del envejecimiento de la población. En el estudio SeDREno, casi uno de cada tres pacientes está desnutrido. La evaluación sistemática del estado nutricional permite la detección e implementación tempranas de intervenciones nutricionales para lograr un mejor resultado clínico.

### Palabras clave:

Desnutrición.  
Desnutrición  
relacionada con la  
enfermedad. Cribado.  
Diagnóstico. Criterios  
GLIM.

## INTRODUCTION

Disease-related malnutrition (DRM) is a common social and health problem that mainly affects persons over the age of 65 years, increases their morbidity, and decreases their quality of life (1). Hospital malnutrition is associated with increased morbidity, mortality, a higher rate of readmission, the need for post-discharge rehabilitation support, and therefore higher healthcare and social costs (2).

In Spain, data published over the past 10 years show that the prevalence of malnutrition in hospitalized patients ranges from 15.6 % to 86 % (1-11). The largest such study was the PREDyCES study, conducted in 2009, which involved 31 centers and included 1,707 patients, where nutritional status was assessed using the NRS-2002 (Nutritional Risk Screening 2002) tool within 48 hours of admission, which showed a DRM prevalence of 23.7 % in admitted patients (3). Another major multicenter study was the VIDA study, conducted in 1,090 diabetic patients evaluated using the Mini Nutritional Assessment (MNA) tool, where 39.1 % of patients were at risk of malnutrition and 21.2 % were suffering from malnutrition (2). Outside Spain, the EuroOOPS study evaluated 5,051 patients admitted to European hospitals using the NRS-2002 tool, and found 32.6 % of patients at risk of malnutrition (12).

The widely varying prevalence of risk of malnutrition and DRM described in the literature is largely due to differences in the populations studied and in the tools used for screening and diagnosing nutritional status (7).

In September 2018 a new global consensus definition of malnutrition was published by the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), which is composed of representatives from four major academic societies on nutrition from around the world (13). The stated purpose of GLIM is to reach global consensus on the identification and endorsement of criteria for the diagnosis of malnutrition in clinical settings. The GLIM criteria propose assessing phenotypic criteria including body weight change, thinness (low body mass index), and reduced muscle mass, as well as etiologic

criteria including poor nutritional intake and disease burden. Furthermore, GLIM criteria also propose classifying malnourished people into two grades (stage 1/moderate, and stage 2/severe). The GLIM criteria offer some advantages over the 2012 ASPEN and 2015 ESPEN criteria. While previous criteria are effective for diagnosing malnutrition, they are less useful for determining the severity of malnutrition. The GLIM criteria are less subjective and more clinically intuitive, and include parameters that are more consistent with the traditional concepts of non-severe and severe malnutrition.

The aims of the present study were: 1) to evaluate the current prevalence of malnutrition in inpatients according to the GLIM criteria, ten years after the PREDyCES study; and 2) to define patients with increased risk factors and clinical parameters related to malnutrition. This is the first large multicenter study published that uses GLIM criteria to define malnutrition in Europe.

## MATERIALS AND METHODS

### STUDY DESIGN

This was a cross-sectional, observational, multicenter study in standard clinical practice that evaluated the prevalence of hospital malnutrition upon admission using the GLIM criteria. It was conducted at 17 hospitals in five autonomous communities in northern Spain (Asturias, Basque Country, Navarre, Cantabria, and La Rioja) over a period of five to seven days in February 2019 (SeDREno: DRM north week), similar to the study carried out by the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN) in 2007 (BAPEN's Nutrition Screening Week) (14).

Patients were recruited randomly during the first 48 hours after admission at different hospitals. Site-specific lists were drawn up with the number of patients to be recruited, based on the number of admissions during the previous year, in order to improve the representativeness of the sample according to hospital size, and to avoid an imbalanced casemix of recruited patients.

We considered the following inclusion criteria: subjects aged 18 years or over, inpatients admitted to hospital within 48 hours before recruitment, and signing a written informed consent for (patient or proxy). The criteria for patient exclusion were: pregnancy; subjects admitted to the intensive care, obstetrics, dermatology, ophthalmology, short-stay, pediatric, emergency, palliative care, burns, psychiatry, or eating disorders units; and patients with a short expected length of stay (< 48 h).

Patients included were subjected to anthropometric measurements as well as a specific malnutrition screening test using the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) within the first 48 hours after admission.

## SAMPLE SIZE

Sample size for the main prevalence analysis was calculated based on the prevalence of hospital malnutrition according to the PREDyCES study (23.7%). Taking this prevalence as a reference, and assuming an accuracy of 2.5% and a significance level of 1%, a sample of 1,975 patients was required. In order to prevent biased results due to possible differences in malnutrition according to hospital size, groups of hospitals (less than 200 beds, 200–500 beds, and > 500 beds) were identified to select the sites for inclusion in the study. Thus, 1,681 patients were recruited at large hospitals (> 500 beds), 337 at medium-sized hospitals (200–500 beds), and 167 patients were included from small hospitals (< 200 beds). The number of patients recruited in each autonomous community was proportional to its population: Basque Country, n = 1030 (47.1%); Principality of Asturias, n = 397 (18.2%); Community of Navarre, n = 330 (15.1%); Cantabria, n = 278 (12.7%), and La Rioja, n = 150 (6.9%).

## VARIABLES AND MEASUREMENTS

Sociodemographic and clinical variables were recorded upon admission: age, sex, educational background, employment status, marital status and place of residence, comorbidities (diabetes, cancer, dysphagia, cardiac, respiratory, gastrointestinal and renal diseases or cognitive impairment), type of admission (emergency/planned), and department of admission (medical/surgical).

## Screening and diagnosis of malnutrition

Screening is advised as a first step prior to diagnosis of malnutrition in order to identify persons at risk of malnutrition. The screening tool used was the MUST, a validated nutrition screening tool developed by the BAPEN (15). All patients were screened for nutritional risk and, according to the MUST score obtained, were categorized into: low risk (0 points), intermediate risk (1 point) or high risk (2 or more points).

Height and weight were measured and BMI was calculated for all patients at the time of admission. In cases where the patient

could not be weighed or their height measured, their estimated weight and height were obtained following the routine clinical practice of each center with one of the validated predictive equations (16). The percentage of weight loss in the last 3–6 months was established based on actual data concerning the weight available in the patient's medical history, and the weight provided by the patients themselves or estimated by their physician.

The diagnosis of malnutrition was established according to the GLIM criteria: a combination of at least one phenotypic criterion (percentage weight loss or low body mass index) and one etiologic criterion (inflammation: all patients included had an acute disease/injury or a chronic disease). Loss of muscle mass was not included since this was not routine practice at the time of conducting the study. Following the GLIM criteria, patients were classified into groups of severe malnutrition (weight loss greater than 10% in the previous six months or  $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$  if < 70 years of age or  $BMI < 20.0 \text{ kg/m}^2$  if ≥ 70 years of age), moderate malnutrition (weight loss between 5% and 10% in the previous six months or  $BMI = 18.5 \text{ to } 20.0 \text{ kg/m}^2$  if < 70 years of age or  $BMI = 20.0 \text{ to } 22.0 \text{ kg/m}^2$  if ≥ 70 years of age), and no malnutrition (weight loss less than 5% in the previous six months or  $BMI \geq 20.0 \text{ kg/m}^2$  if < 70 years of age or  $BMI \geq 22.0 \text{ kg/m}^2$  if ≥ 70 years of age) (13).

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was carried out with the SPSS 24.0. software (IBM Corp., SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY, USA). For quantitative variables, first we checked for normal distribution using the Kolmogorov-Smirnov test. If the variable approached Gaussian distribution, the mean and standard deviation and the median and 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles were calculated. For qualitative variables, absolute and relative frequency as percentage of each category are shown.

The MUST questionnaire was used to screen for nutritional status. The prevalence of hospital malnutrition was calculated as the percentage of patients presenting with malnutrition (GLIM criteria) at the time of inclusion with respect to the total number of patients included.

Arithmetic means and standard deviations (SD) were chosen to describe quantitative variables, and frequency and percentage of patients in each category to describe qualitative variables. To analyze the prevalence of hospital malnutrition based on the patients' sociodemographic and clinical factors a dichotomous variable was used, where patients with moderate malnutrition and patients with severe malnutrition were unified.

A logistic regression model was applied to clinically relevant parameters upon admission in order to analyze which variables affected the prevalence of malnutrition in a multivariate way. Variables for inclusion in the model were selected after an analysis of data according to the forward method based on maximum likelihood, and statistical significance was established at  $p = 0.05$ .

The level of agreement of malnutrition between screening with the MUST tool and diagnosis with the GLIM criteria was performed

**Table I.** Demographic characteristics of the patients

Variables	n (%)
<i>Gender</i>	
Males	1,197 (54.8 %)
Females	988 (45.2 %)
<i>Age (years)</i>	
mean (SD)	67.1 (17.0)
<i>Age group (young/old patients)</i>	
< 65 years	868 (39.7)
≥ 65 years	1,317 (60.3)
< 70 years	1,088 (49.8)
≥ 70 years	1,097 (50.2)
<i>BMI at admission (kg/m<sup>2</sup>)</i>	
mean (SD)	26.9 (5.6)
<i>BMI groups (kg/m<sup>2</sup>)</i>	
< 18.5	61 (2.8)
18.5-19.9	77 (3.5)
20-24.9	721 (33.0)
25-29.9	802 (36.7)
≥ 30	524 (24.0)
<i>Residence</i>	
Home	2,070 (94.7)
Nursing home	101 (4.6)
Other	14 (0.6)
<i>Personal status</i>	
Married/living with a partner	1,231 (56.3)
Widowed	461 (21.1%)
Single	342 (15.7%)
Divorced or separated	151 (6.9%)

**Table II.** Distribution of patients according to type of admission, disease, and co-morbidities

Variable	n (%)
<i>Hospital admission type</i>	
Planned	613 (28.1)
Emergency	1,572 (71.9)
<i>Department</i>	
Medical	1435 (65.7)
Surgical	750 (34.3)
<i>Comorbidities</i>	
Cardiac disease	781 (35.7)
Respiratory disease	621 (28.4)
Digestive disease	512 (23.4)
Diabetes	503 (23.0)
Oncological disease	466 (21.3)
Renal disease	347 (15.9)
Dysphagia	212 (9.7)
Cognitive impairment	166 (7.6)

by calculating the weighted and linear kappa indexes, following Altman's criteria (17). McNemar's Chi-squared test was used for comparison of prevalence between MUST screening and GLIM criteria. To evaluate agreement, positive MUST screening is considered = 1 + 2 and negative MUST screening = 0.

## PARTICIPATING HOSPITALS

Seventeen hospitals in five autonomous communities in the north of Spain accepted the invitation to participate in the SeDREno study. The population of these five communities represents approximately 10 % of the total population of Spain. The participation of each community was proportional to the population registered in the Spanish National Statistics Institute (INE) for 2018 (18).

This study was approved by the Hospital Complex of Navarre Ethics Committee (EC) and the ECs of all participating centers. Patients included in the study signed an informed consent form. Participating sites with their corresponding investigators and research assistants are shown in table VI.

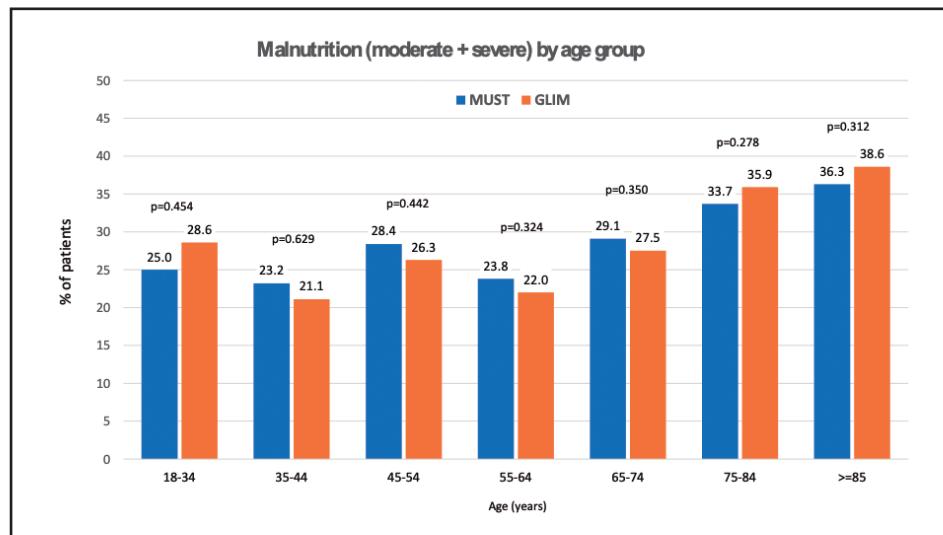
## RESULTS

### PATIENT CLINICAL AND DEMOGRAPHIC DATA

A total of 2,185 patients, 1,197 men (54.8 %) and 988 women (45.2 %), were included with a mean age of 67.1 (17.0) years (50.2 % aged ≥ 70 years). From the sample, 7.6 % were included from small hospitals (< 200 beds), 15.4 % at medium-sized hospitals (200-500 beds), and 76.9 % at large hospitals (> 500 beds). Most were emergency admissions (71.9 %). Two out of every three patients included (65.7 %) had a medical disease and only 34.3 % a surgical disease, the most common being cardiac (35.7 %) and respiratory (28.4 %) conditions. Upon admission, mean BMI was 26.9 (5.6) kg/m<sup>2</sup>; 2.8 % of patients had a BMI of < 18.5 kg/m<sup>2</sup> and 24 % of patients had a BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. The demographic characteristics and the distribution of patients according to type of admission, disease, and comorbidities are shown in tables I and II.

### SCREENING FOR AND DIAGNOSIS OF MALNUTRITION

The risk of malnutrition was 29.7 % (15.9 % high risk and 13.8 % medium risk) according to the MUST test. In patients ≥ 70 years of age risk was 33.1 % (18 % high and 15.1 % medium) ( $p < 0.001$ ). Malnutrition was observed in 29.7 % of patients according to the GLIM criteria (12.5 % severe and 17.2 % moderate). In patients aged ≥ 70 years malnutrition was observed in 34.8 % (14.7 % severe and 20.1 % moderate) ( $p < 0.001$ ). Figure 1 shows the prevalence of malnutrition by age group. Agreement between screening and diagnosis (MUST and GLIM)

**Figure 1.**

Prevalence of malnutrition by age group according to MUST screening (high and medium risk) or GLIM criteria (moderate and severe). p-value: values of statistical significance in the comparison of prevalence between MUST screening and GLIM criteria. McNemar's Chi-squared test.

revealed a good kappa index ( $\kappa = 0.703$ ;  $p < 0.001$ ) with 0.907 sensitivity and 0.779 specificity. In 82 % of patients a similar level of malnutrition was observed with both criteria. This agreement was higher in the non-malnutrition group with MUST screening (90.7 %) compared to that achieved in the moderate (63.5 %) or severe (59.7 %) groups.

## ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL VARIABLES AND MALNUTRITION

The analysis of the prevalence of malnutrition according to age, gender, type, and department upon hospital admission showed a significantly higher risk of malnutrition for elderly patients (aged  $\geq 70$ ) as compared to other subjects (aged  $< 70$ ), and for women as compared to men. Also, subjects admitted as emergency cases presented a higher risk of malnutrition than those whose hospital admission was scheduled. Malnutrition prevalence rate was higher in patients admitted to medical departments than in those admitted to surgical departments. Neither the size of the hospital nor the chronology of the disease (acute/chronic) were related to the prevalence of malnutrition (Table III).

The clinical conditions significantly associated upon admission with a higher prevalence of malnutrition were dysphagia (47.6 %;  $p < 0.001$ ), cognitive impairment (43.4 %;  $p < 0.001$ ), cancer (39.1 %;  $p < 0.001$ ), gastrointestinal disease (37.7 %;  $p < 0.001$ ), diabetes (34.8 %;  $p < 0.004$ ), and cardiovascular disease (33.4 %;  $p < 0.004$ ). Patients aged  $\geq 65$  years had more comorbidities ( $p < 0.001$ ), except for oncological disease (more frequent in the 55-64-years range). Patients with polypharmacy (reporting using  $\geq 7$  drugs in patients  $\leq 65$  years old;

or  $\geq 5$  drugs in patients  $\geq 65$  years old upon admission) had a greater prevalence of malnutrition ( $p < 0.001$ ).

Malnutrition was associated with an increase in length of hospital stay ( $p < 0.001$ ) and death (10 %;  $p < 0.001$ ) (Table IV).

The multivariate analysis, however, ruled out age as an independent factor and only showed the following as independent risk factors for malnutrition: being female (OR: 1.396 [95 % CI: 1.127-1.730];  $p = 0.002$ ), BMI (OR: 0.840 [95 % CI: 0.818-0.862];  $p < 0.001$ ), medical vs surgical diseases (OR: 0.616 [95 % CI: 0.483-0.784];  $p < 0.001$ ), diabetes (OR: 1.492 [95 % CI: 1.145-1.945];  $p = 0.003$ ), cancer (OR: 1.494 [95 % CI: 1.169-1.909];  $p = 0.001$ ), gastrointestinal disorders (OR: 1.493 [95 % CI: 1.176-1.896];  $p = 0.001$ ), and number of drugs administered (OR: 1.054 [95 % CI: 1.027-1.082];  $p < 0.001$ ) (Table V).

## DISCUSSION

To our understanding, SeDREno is the largest reported multi-center study in Europe, conducted in Spanish hospitals, in which the GLIM criteria were used to analyze the prevalence of malnutrition in the general population of adult patients admitted to hospital. The large number of patients from 17 hospitals and the cross-sectional design of nutritional assessment, according to real-life practice, support the validity of this study. Prospective information (average length of stay and mortality) was obtained from the patients' medical records upon discharge, and so there was no intervention other than the standard clinical practice at each of the participating centers.

Disease-related malnutrition is currently a major challenge for hospital health care.

**Table III.** Prevalence of malnutrition (MUST and GLIM) according to patient characteristics, type of admission, primary admitting department, and comorbidity

	MUST			GLIM		
	Low	Medium + High	p-value	No malnutrition	Malnutrition	p-value
Total (n = 2185)	1537 (70.3)	648 (29.7)	-	1537 (70.3)	648 (29.7)	-
<i>Gender</i>						
Male (n = 1197)	848 (70.8)	349 (29.2)	0.573	863 (72.1)	334 (27.9)	
Female (n = 988)	689 (69.7)	299 (30.3)		674 (68.2)	314 (31.8)	0.048
<i>Age</i>						
< 65 years (n = 868)	650 (74.9)	218 (25.1)	< 0.001	661 (76.2)	207 (23.8)	
≥ 65 years (n = 1317)	887 (67.4)	430 (32.6)		876 (66.5)	441 (33.5)	0.001
<i>Age</i>						
< 70 years (n = 1088)	803 (73.8)	285 (26.2)	< 0.001	822 (75.6)	266 (24.4)	
≥ 70 years (n = 1097)	734 (66.9)	363 (33.1)		715 (65.2)	382 (34.8)	< 0.001
<i>Residence</i>						
Home	1476 (71.3)	594 (28.7)		1481 (71.5)	589 (28.5)	
Nursing home	55 (54.5)	46 (45.5)	< 0.001	48 (47.5)	53 (52.5)	
Other	6 (42.9)	8 (57.1)		8 (57.1)	6 (42.9)	< 0.001
<i>Hospital size</i>						
Small (< 200 beds)	121 (72.5)	46 (27.5)		119 (71.3)	48 (28.7)	
Medium (200-500 beds)	238 (70.6)	99 (29.4)	0.808	236 (70.0)	101 (30.0)	
Large (> 500 beds)	1178 (70.1)	503 (29.9)		1182 (70.3)	499 (29.7)	0.959
<i>Type of admission</i>						
Planned (n = 613)	484 (79.0)	129 (21.0)		484 (79.0)	129 (21.0)	
Emergency (n = 1572)	1053 (67.0)	519 (33.0)	< 0.001	1053 (67.0)	519 (33.0)	< 0.001
<i>Department of admission</i>						
Medical (n = 1435)	933 (65.0)	502 (35.0)		942 (65.6)	493 (34.4)	
Surgical (n = 750)	604 (80.5)	146 (19.5)	< 0.001	595 (79.3)	155 (20.7)	< 0.001
<i>Chronology of disease</i>						
Acute (n = 1551)	1118 (72.1)	433 (27.9)	0.005	1105 (71.2)	446 (28.8)	
Chronic (n = 634)	419 (66.1)	215 (33.9)		432 (68.1)	202 (31.9)	0.149
<i>Diabetes mellitus</i>						
No	1192 (70.9)	490 (29.1)		1209 (71.9)	473 (28.1)	
Yes	345 (68.6)	158 (31.4)	0.326	328 (65.2)	175 (34.8)	0.004
<i>Cancer</i>						
No	1257 (73.1)	462 (26.9)		1253 (72.9)	466 (27.1)	
Yes	280 (60.1)	186 (39.9)	< 0.001	284 (60.9)	182 (39.1)	< 0.001
<i>Dysphagia</i>						
No	1431 (72.5)	542 (27.5)		1426 (72.3)	547 (27.7)	
Yes	106 (50.0)	106 (50.0)	< 0.001	111 (52.4)	101 (47.6)	< 0.001
<i>Heart disease</i>						
No	998 (71.1)	406 (28.9)		1017 (72.4)	387 (27.6)	
Yes	539 (69.0)	242 (31.0)	0.310	520 (66.6)	261 (33.4)	0.004
<i>Respiratory disease</i>						
No	1118 (71.5)	446 (28.5)		1122 (71.7)	442 (28.3)	
Yes	419 (67.5)	202 (32.5)	0.064	415 (66.8)	206 (33.2)	0.023
<i>Gastrointestinal disease</i>						
No	1219 (72.9)	454 (27.1)		1218 (72.8)	455 (27.2)	
Yes	318 (62.1)	194 (37.9)	< 0.001	319 (62.3)	193 (37.7)	< 0.001
<i>Cognitive impairment</i>						
No	1446 (71.6)	573 (28.4)		1443 (71.5)	576 (28.5)	
Yes	91 (54.8)	75 (45.2)	< 0.001	94 (56.6)	72 (43.4)	< 0.001
<i>Kidney disease</i>						
No	1307 (71.1)	531 (28.9)		1295 (70.5)	543 (29.5)	
Yes	230 (66.3)	117 (33.7)	0.071	242 (69.7)	105 (30.3)	0.789

p-value: values of statistical significance in the comparison of nutritional status by patient characteristics. Pearson's Chi-squared test.

**Table IV.** Patient characteristics according to nutritional status (GLIM criteria)

	<b>Non-malnourished</b>	<b>Malnourished</b>	<b>p</b>
Age (years), mean (SD)	65.8 (16.8)	69.9 (16.9)	< 0.001
Weight (kg), mean (SD)	76.8 (15.0)	65.9 (16.2)	< 0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> ), mean (SD)	28.0 (5.0)	24.3 (5.6)	< 0.001
Number of drugs, mean (SD)	5.5 (4.5)	6.8 (4.6)	< 0.001
Polypharmacy (%)	47.4	60.6	< 0.001
Widowed (%)	18.5	27.3	< 0.001
Hospitalization days, median (IQR)	5 (3-8)	6 (4-10)	< 0.001
Death (%)	3.5	10	< 0.001

SD: standard deviation; IQR: interquartile range. Comparison using Student's t-test or the Mann-Whitney U-test.

**Table V.** Univariate and multivariate logistic regression analysis

<b>Variable</b>	<b>Univariate analysis</b>		<b>Multivariate analysis</b>	
	<b>OR [95 % CI]</b>	<b>p</b>	<b>OR [95 % CI]</b>	<b>p</b>
Age (years)	1.015 [1.009-1.021]	< 0.001	-	0.304
Age (< 65 vs ≥ 65 years)	1.608 [1.325-1.951]	< 0.001	-	0.114
Age (< 70 vs ≥ 70 years)	1.651 [1.371-1.988]	< 0.001	-	0.190
Gender (males vs females)	1.204 [1.001-1.447]	0.048	1.396 [1.127-1.730]	0.002
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.845 [0.825-0.865]	< 0.001	0.840 [0.818-0.862]	< 0.001
BMI (< 30 kg/m <sup>2</sup> vs ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	0.437 [0.342-0.558]	< 0.001	-	0.568
Residence (home vs nursing home/others)	2.649 [1.815-3.866]	< 0.001	-	0.856
Type of admission (planned vs emergency)	1.849 [1.483-2.306]	< 0.001	-	0.489
Disease at admission (medical vs surgical)	0.498 [0.404-0.613]	< 0.001	0.616 [0.483-0.784]	< 0.001
Chronology of disease (acute vs chronic)	1.158 [0.948-1.415]	0.149	-	-
Diabetes (yes vs no)	1.364 [1.103-1.686]	0.004	1.492 [1.145-1.945]	0.003
Cancer (yes vs no)	1.723 [1.391-2.135]	< 0.001	1.494 [1.169-1.909]	0.001
Dysphagia (yes vs no)	2.372 [1.80-3.161]	< 0.001	-	0.159
Heart disease (yes vs no)	1.319 [1.092-1.594]	0.004	-	0.323
Respiratory disease (yes vs no)	1.260 [1.032-1.539]	0.024	-	0.348
Gastrointestinal disease (yes vs no)	1.620 [1.315-1.995]	< 0.001	1.493 [1.176-1.896]	0.001
Cognitive impairment (yes vs no)	1.919 [1.391-2.647]	< 0.001	-	0.872
Number of drugs administered	1.064 [1.043-1.085]	< 0.001	1.054 [1.027-1.082]	< 0.001
Polypharmacy (no vs yes)	1.708 [1.417-2.059]	< 0.001	-	0.804

Its high prevalence and its implications at a clinical and economic level, with increased morbidity rates, lengths of hospital stay, and readmission rates (2,3,6,10,12,19), mean that this problem must be addressed from the time of admission.

ESPEN advises screening with NRS-2002 (20); however, the screening test performed in our study was the MUST (validated by the BAPEN for outpatient, hospitalized, and institutionalized adult patients), according to standard practice and in accordance with the recommendations for screening the adult population drafted by the Multidisciplinary Consensus on the Approach to Hospital Malnutrition in Spain, 2011 (21). In our study, having considered

the sum of medium and high risks (MUST = 1 + MUST = 2) as positive risk of malnutrition, as in other publications (22,23), screening results matched those obtained with GLIM criteria. This coincidence is a casual result as they are not exactly the same patients, and only in 82 % of cases do the risk of malnutrition and the degree of malnutrition with GLIM criteria coincide. In the remainder there were differences in the detection of degree of severity, which was higher with MUST, as would be expected of a screening test.

This high agreement between MUST screening and GLIM criteria is in line with recent results published by Bellanti et al., which

**Table VI.** SeDREno study collaborators and number of patients recruited

Hospital	Researcher	Monitor	n patients	% patients
Hospital Universitario Donostia	Carmen Ripa	Larraitz Leunda	268	12.3
Complejo Hospitalario de Navarra	Ana Zugasti	Estrella Petrina	265	12.1
Hospital Universitario Cruces	Rebeca Sánchez	Estrella Diego	220	10.1
Hospital Universitario Central de Asturias	Francisco Villazón	Lorena Suárez	220	10.1
Hospital Universitario Valdecilla	Coral Montalbán	Ángela González	213	9.7
Hospital Universitario Araba	Carmen Fernández	Leire Garaizábal	190	8.7
Hospital Universitario Basurto	Laura Calles	Alba Zabalegui	155	7.1
Hospital San Pedro	Ángela Martín	Mª Jesús Chinchetru	150	6.9
Hospital Universitario de Cabueñas	María Riestra	Brenda Veiguela	111	5.1
Hospital Universitario Galdácano	Maddalen Dublang	Sara Valle Rodríguez-Navas	95	4.3
Hospital San Agustín	Josefa Rengel	Belinda Suárez Cuesta	66	3.0
Hospital Sierrallana	Margarita Díez	María Dolores Andreu	65	3.0
Hospital Reina Sofía	Javier Agorreta	Francisco Javier Basterra	41	1.9
Hospital de Zumárraga	José Luis Salsamendi	Mª Isabel Fernández González	41	1.9
Hospital de Mendaro	Ihintza Larrañaga	Olga Valbuena	40	1.8
Hospital García Orcoyen	María Luisa Abínzano	Vanesa Jarne	24	1.1
Hospital Oncológico Donostia	Olatz Olariaga	Ana Cristina Riestra	21	1.0

showed that MUST is a better tool than Subjective Global Assessment (SGA) and NRS-2002 for detecting malnutrition in hospitalized elderly patients diagnosed using the new GLIM criteria (22).

The risk of malnutrition upon admission observed in this study is similar to that of other Spanish studies that used the MUST screening tool and showed a prevalence of 26.9 % (24), 28.8 % (7) and 31.5 % (25). These rates are higher than those found in other European populations. A study in the Netherlands (19), where the screening of patient nutritional status upon admission has been standard practice since 2007, data were collected from 564,063 hospitalized patients over a seven-year period, observing a prevalence of malnutrition between 13.7 % and 14.9 % using the Short Nutrition Assessment Questionnaire (SNAQ  $\geq 3$ ) or the Malnutrition Universal Screening Tool (MUST  $\geq 2$ ), respectively, similar to the figures obtained in our study, where 15.9 % of the population had a high risk of malnutrition, as evaluated using the MUST tool.

The prevalence of malnutrition was six points higher than that obtained 10 years earlier in the PREDyCES study (3), but similar to other, more recent studies on a hospitalized Spanish adult population (7). This suggests that the use of different tools is not sufficient to justify the increased prevalence. In other studies using GLIM criteria, the prevalence of malnutrition was different according to countries, but higher than in ours. Thus, in a study conducted in Brazil in 601 admitted patients the prevalence of malnutrition was 41.6 %, according to GLIM criteria (26). In Japan, the study by Matsumoto et al. in 409 hospitalized patients over one month showed a prevalence of malnutrition using GLIM criteria of 33 % (27), which is the same figure found in a multicenter study in Canada, where retrospectively applying GLIM

criteria to a sample of 784 patients revealed a prevalence of malnutrition of 33.29 % (28).

Regardless of the tools or the criteria used, virtually all published studies on hospital malnutrition have identified age as a factor associated with an increased prevalence of DRM (3,19,29,30). A review by Elia and Stratton highlights that age itself is a better predictor of poor prognosis than any screening test for malnutrition (31). In all concomitant diseases the prevalence of malnutrition increased with age, except for cancer patients. Both when using MUST and GLIM, the prevalence of malnutrition in our study increased with age, affecting one in every three patients aged  $\geq 70$  years. This effect could partly justify the increase in the prevalence of malnutrition as compared to the PREDyCES study, since the proportion of people aged over 65 years and over 70 years in the studied population was higher ( $\geq 65$  years: 55 % vs 60 %;  $\geq 70$  years 43 % vs 50 %). Spain's population pyramid is continuing its ageing process with a progressive increase in mean age and the proportion of population over the age of 65 (from 16.6 % in 2009 to 19.4 % in 2019) (18), although it remains slightly below the average for the EU (20.3 %) (32).

It should be noted that, unlike other studies like the PREDyCES (3), the statistical significance of age as an independent risk factor for malnutrition disappeared in the multivariate analysis model when other factors such as comorbidities or the number of drugs taken were included, suggesting that its influence on the increased risk of malnutrition is partly due to these other factors whose frequency also increases with age.

The most common comorbidities in the population studied were heart, respiratory, and gastrointestinal diseases, diabetes, and

oncological conditions, with a higher prevalence of malnutrition in patients with dysphagia, cognitive impairment, cancer, gastrointestinal diseases, diabetes, and cardiovascular disease. Like age, dysphagia, a clinical condition associated with a higher prevalence of malnutrition identified in other studies as an independent risk factor, lost its statistical significance in the regression model when other factors were included, such as the comorbidities that are associated with it.

Regarding diabetes, it is notable that the prevalence found in the SeDREno study (34.8 %) was somewhat higher than in the PREDyCES (30.1 %) (3) and other previously published studies (21.2 % in the VIDA study), although in the latter, one of the inclusion criteria was patients aged  $\geq 65$  years admitted exclusively to internal medicine wards (2). Because diabetes has been shown to be a risk factor, this increased presence in the studied population, along with the age and diagnostic criteria used, may have influenced the increase in DRM when compared to data from 10 years ago.

Our study has several strengths: it is the Spanish and European real-life study with the largest sample of hospitalized adult patients to analyze malnutrition according to the new GLIM criteria. Data were recorded at hospitals of different sizes and in a wide geographical area (17 hospitals in five autonomous communities), including all kinds of diseases and departments, which enables speaking of a general population as opposed to many of the published studies that analyze populations with specific characteristics or comorbidities.

It should be noted that there is an increasing number of publications that evaluate agreement between DRM risk screening (MUST and others) and GLIM diagnostic criteria. This kind of approach ultimately aims to confirm whether there is a real need to conduct screening prior to diagnosis, as it does not seem to make sense for diagnostic criteria to be less demanding than screening. Thus, the search for agreement between screening tools and GLIM criteria is a subject of current interest. Our study also has some potential limitations. The fact that it was conducted in the northern part of the country does not allow extrapolation to the state-wide population as the PREDyCES study does. However, the patient sample is larger (2,185 patients compared to 1,706 in the PRDEyCES). Moreover, in both, the percentage of men in the study population was the same, and mean BMI was only slightly higher in the SeDREno study. On the other hand, although the difference in mean age was four years, the ageing of the Spanish population should be taken into account as it has increased by 2.6 years in the last 10 years with an increase in the population segment over 65 years of age, which has risen from 16.6 % to 19.40 % (18). Another limitation of our study is the fact that we did not assess the loss of muscle mass to evaluate malnutrition in accordance with the GLIM criteria. At the time of conducting the study, it was not routine practice to assess muscle mass, which is the reason for not including it as a criterion. However, aware of this bias, it was proposed as an improvement and muscle mass evaluation was included in the following edition of the study (SeDREno-2 study), conducted in 2020 (not yet published).

Another source of bias could be that some patients' weight loss in the last three to six months was actually not measured, but was estimated or reported. It should be noted that this is a real-life study and, as such, it reflects everyday reality, where we sometimes deal with patients whose clinical condition prevents taking a measurement of their weight for various reasons — for example, if they cannot get out of bed or stand.

## CONCLUSION

The results of our study again show a high prevalence of disease-related malnutrition in hospitalized patients, and its increase in Spain over the last 10 years, in line with the ageing of the population. In the SeDREno study nearly one in three patients was malnourished. Taking into account the consequences of malnutrition in both clinical and economic terms, the systematic evaluation of the nutritional status of patients upon admission and during their hospital stay by means of simple screening tools should be considered a priority, as it would allow early detection and the implementation of nutritional interventions that would benefit both patients and, in economic terms, the healthcare system.

## REFERENCES

- Cuerda C, Álvarez J, Ramos P, Abánades JC, García-De-lorenzo A, Gil P, et al. Prevalence of malnutrition in subjects over 65 years of age in the community of Madrid. The DREAM + 65 study. Nutr Hosp [Internet] 2016 [cited 2021 Feb 4];33(2):263-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27238783/>. DOI: 10.20960/nh.101
- París AS, García JM, Gómez-Candela C, Burgos R, Martín Á, Matía P, et al. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients. Nutr Hosp 2013;28(3):592-9.
- Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalencia y costes de la malnutrición en pacientes hospitalizados; estudio PREDyCES®. Nutr Hosp [Internet] 2012 [cited 2021 Jan 30];27(4):1049-59. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112012000400012&lng=es&rm=iso&tlang=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112012000400012&lng=es&rm=iso&tlang=en)
- Burgos R, Joaquín C, Blay C, Vaqué C. Disease-related malnutrition in hospitalized chronic patients with complex needs. Clin Nutr [Internet] 2020 [cited 2021 Feb 2];39(5):1447-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31256806/>. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.06.006
- Morán-López JM, Piedra León M, Enciso Izquierdo FJ, Amado Señaris JA, Luengo Pérez LM. Searching for a nutritional screening tool. The value of an analytical method when staff trained in clinical nutrition is not available. Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet] 2018 [cited 2021 Feb 2];65(8):439-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042050/>. DOI: 10.1016/j.endien.2018.03.016
- Torres Torres B, Ballesteros-Pomar MD, García Calvo S, Castro Lozano MÁ, de la Fuente Salvador B, Izaola Jáuregui O, et al. Repercusiones clínicas y económicas de la desnutrición relacionada con la enfermedad en un servicio quirúrgico. Nutr Hosp [Internet] 2018 [cited 2021 Feb 2];35(2):384-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756973/>. DOI: 10.20960/nh.1315
- Castro-Vega I, Veses Martín S, Cantero Llorca J, Barrios Marta C, Monzó Albiach N, Bañuls Morant C, et al. Prevalencia de riesgo de desnutrición y desnutrición establecida en población ambulatoria, institucionalizada y hospitalizada en un departamento de salud. Nutr Hosp [Internet] 2017 [cited 2021 Feb 2];34(4):889-98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29095014/>. DOI: 10.20960/nh.847
- Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Annweiler C, Ronquillo-Moreno N, Tortosa A, Vázquez-Ibar O, et al. Malnutrition in postacute geriatric care: Basic ESPEN diagnosis and etiology based diagnoses analyzed by length of stay, in-hospital

- mortality, and functional rehabilitation indexes. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet] 2017 [cited 2021 Feb 2];73:169-76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28822255/>. DOI: 10.1016/j.archger.2017.07.010
9. Suárez-Llanos JP, Mora-Mendoza A, Benítez-Brito N, Pérez-Méndez L, Pereyra-García-Castro F, Oliva-García JG, et al. Validity of the new nutrition screening tool Control of Food Intake, Protein, and Anthropometry (CIPA) in non-surgical inpatients. *Arch Med Sci* [Internet] 2018 [cited 2021 Feb 4];14(5):1020-4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30154883/>. DOI: 10.5114/aoms.2017.66084
  10. Martín-Palmero Á, Serrano-Pérez A, José Chinchetru-Ranedo M, Cámará-Baldá A, Ángeles Martínez-De-Salinas-Santamaría MÁ, Villar-García G, et al. Desnutrición en pacientes hospitalizados: Resultados en La Rioja. *Nutr Hosp* [Internet] 2017 [cited 2021 Feb 4];34(2):402-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28421797/>. DOI: 10.20960/nh.458
  11. Contreras-Bolívar V, Sánchez-Torralvo FJ, Ruiz-Vico M, González-Almendros I, Barrios M, Padín S, et al. Glim criteria using hand grip strength adequately predict six-month mortality in cancer inpatients. *Nutrients* [Internet] 2019 [cited 2021 Feb 4];11(9). Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L2002602382%0Ahttp://dx.doi.org/10.3390/nu11092043>. DOI: 10.3390/nu11092043
  12. Sorensen J, Kondrup J, Prokopowicz J, Schiesser M, Krähenbühl L, Meier R, et al. EuroOOPS: An international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome. *Clin Nutr* [Internet] 2008 [cited 2021 Feb 2];27(3):340-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18504063/>. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.03.012
  13. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITDITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr* [Internet] 2019 [cited 2021 Feb 4];38(1):1-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30920778/>
  14. BAPEN. BAPEN's Nutrition Screening Week [Internet]. Available from: <https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/24-screening-for-malnutrition/nutrition-screening-week>
  15. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) [Internet]. Available from: <https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/must/must-toolkit/the-must-itself/must-espanol>
  16. Rabito EI, Mialich MS, Martínez EZ, García RWD, Jordao AA, Marchini JS. Validation of predictive equations for weight and height using a metric tape. *Nutr Hosp* [Internet] 2008 [cited 2021 Mar 6];23(6):614-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19132271/>
  17. Ashby D. Practical statistics for medical research. Douglas G, Altman, Chapman and Hall, London, 1991. p. 611. DOI: 10.1002/sim.4780101015
  18. INE. Instituto Nacional de Estadística [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 7]. Available from: <https://www.ine.es/index.htm>
  19. Kruizenga H, Van Keeken S, Weijs P, Bastiaanse L, Beijer S, Huisman-De Waal G, et al. Undernutrition screening survey in 564,063 patients: Patients with a positive undernutrition screening score stay in hospital 1.4 d longer. *Am J Clin Nutr* [Internet] 2016 [cited 2021 Feb 4];103(4):1026-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26961930/>. DOI: 10.3945/ajcn.115.126615
  20. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Yellás B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22(4):415-21. DOI: 10.1016/S0261-5614(03)00098-0
  21. García de Lorenzo A, Álvarez Hernández J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp* [Internet] 2011 [cited 2021 Feb 2];26(4):701-10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470013/>
  22. Bellanti F, Lo Buglio A, Quieta S, Pellegrino G, Dobrakowski M, Kasperekzyk A, et al. Comparison of Three Nutritional Screening Tools with the New Glim Criteria for Malnutrition and Association with Sarcopenia in Hospitalized Older Patients. *J Clin Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 30];9(6):1898. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560480/>. DOI: 10.3390/jcm9061898
  23. Zhang Z, Wan Z, Zhu Y, Zhang L, Zhang L, Wan H. Prevalence of malnutrition comparing NRS2002, MUST, and PG-SGA with the GLIM criteria in adults with cancer: A multi-center study. *Nutrition* [Internet] 2021 [cited 2021 May 25];83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33360034/>. DOI: 10.1016/j.nut.2020.111072
  24. Ballesteros-Pomar MD, Calleja-Fernández A, González-Valdés M, Pintor-de la Maza B, Vilar Taibo R, Vidal-Casariego A, et al. Repercusiones clínicas y económicas de la desnutrición relacionada con la enfermedad en un servicio de Medicina Interna: estudio de cohortes prospectivas. *Rev Clin Esp* [Internet] 2016 [cited 2021 May 26];216(9):468-73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27577605/>. DOI: 10.1016/j.rce.2016.07.005
  25. Velasco C, García E, Rodríguez V, Frias L, Garriga R, Álvarez J, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: A multicentre study. *Eur J Clin Nutr* [Internet] 2011 [cited 2021 Mar 7];65(2):269-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21081958/>. DOI: 10.1038/ejcn.2010.243
  26. Brito JE, Burgel CF, Lima J, Chites VS, Saragiotti CB, Rabito EI, et al. GLIM criteria for malnutrition diagnosis of hospitalized patients presents satisfactory criterion validity: A prospective cohort study. *Clin Nutr* 2021;5614(Cdc):5614. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.01.009
  27. Matsumoto Y, Iwai K, Namikawa N, Matsuda S, Wakano C, Heya H, et al. The relationship between existing nutritional indicators and Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria: A one-institution cross-sectional analysis. *Clin Nutr* 2020;39(10):3099-104. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.016
  28. Allard JP, Keller H, Gramlich L, Jeejeebhoy KN, Laporte M, Duerksen DR. GLIM criteria has fair sensitivity and specificity for diagnosing malnutrition when using SGA as comparator. *Clin Nutr* 2020;39(9):2771-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.12.004
  29. Roller RE, Egliser D, Eisenberger A, Wirnsberger GH. The Graz Malnutrition Screening (GMS): A new hospital screening tool for malnutrition. *Br J Nutr* [Internet] 2016 [cited 2021 Feb 4];115(4):650-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26652856/>. DOI: 10.1017/S0007114515004924
  30. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr* [Internet] 2006 [cited 2021 Feb 4];25(4):563-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16698132/>. DOI: 10.1016/j.clnu.2006.03.005
  31. Elia M, Stratton RJ. An analytic appraisal of nutrition screening tools supported by original data with particular reference to age [Internet]. *Nutrition* 2012 [cited 2021 Feb 4];28:477-94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22386636/>. DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.009
  32. Population structure and ageing. Statistics explained [Internet]. [cited 2021 Feb 4]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/>



## Trabajo Original

Valoración nutricional

**Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaina, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub>) en mujeres embarazadas en España**

*Quantification, dietary intake adequacy, and food sources of nutrients involved in the methionine-methylation cycle (choline, betaine, folate, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub>) in pregnant women in Spain*

Marina Redruello Requejo<sup>1,2</sup>, Alejandra Carretero Krug<sup>1,2</sup>, María de Lourdes Samaniego Vaesken<sup>1,2</sup>, Teresa Partearroyo Cedié<sup>1,2</sup> y Gregorio Varela Moreiras<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU, CEU Universities. Alcorcón, Madrid. <sup>2</sup>Grupo USP-CEU de Excelencia "Nutrición para la vida (Nutrition For Life)". Alcorcón, Madrid

### Resumen

**Objetivo:** cuantificar las ingestas dietéticas de los micronutrientes implicados en el ciclo metilación-metionina (colina, betaina, folatos, vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) en una muestra representativa de mujeres gestantes residentes en España; determinar la adecuación a las recomendaciones, y analizar sus principales fuentes alimentarias.

**Material y métodos:** la determinación de la ingesta media se realizó a partir de los datos de consumo de los alimentos recogidos en la "Encuesta Nacional de Alimentación en población adulta, mayores y embarazadas" (ENALIA-2) (n = 133). Para el cálculo del aporte de folatos y de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> se emplearon los datos de composición nutricional recogidos en las "Tablas de Composición de Alimentos en España", mientras que para la colina y la betaina, nutrientes no incluidos en las bases de datos de composición de alimentos en Europa, se empleó la "Base de Datos Nacional de Nutrientes para Referencia Estándar del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos" (USDA). La adecuación de la ingesta se estimó de acuerdo con las recomendaciones de las principales guías españolas, europeas y estadounidenses.

**Resultados:** las ingestas medias diarias observadas fueron de 271,1 mg/día de colina; 142,5 mg/día de betaina; 182,8 µg/día de folatos; 1,4 mg/día de vitamina B<sub>6</sub>; y 4,5 µg/día de vitamina B<sub>12</sub>. Los niveles de adecuación a las recomendaciones resultaron insuficientes para la colina (< 60,2 %) y los folatos (< 30,5 %); cercanos a la adecuación para la vitamina B<sub>6</sub> (> 71,6 %); y plenamente adecuados únicamente en el caso de la vitamina B<sub>12</sub> (> 101,1 %). No resulta posible extraer ninguna conclusión con respecto al aporte de betaina al no existir recomendaciones establecidas. Las principales fuentes alimentarias fueron: alimentos de origen animal para la colina y la vitamina B<sub>12</sub> (71,8 % y 97,4 %, respectivamente); cereales y derivados para la betaina (85,3 %); verduras y hortalizas (27,5 %) junto a cereales y derivados (18,6 %) para los folatos; y carnes y derivados (26,6 %), seguidos de verduras y hortalizas (17,9 %) para la vitamina B<sub>6</sub>.

**Conclusiones:** los resultados obtenidos son indicativos de la necesidad de mejorar la ingesta y el estado nutricional de estos componentes de gran interés para la salud de la mujer embarazada. Como consecuencia del grado de adecuación observado, parece necesario y urgente el empleo no solo de estrategias para mejorar la dieta y el uso de alimentos fortificados, sino también de suplementos nutricionales de manera personalizada.

### Palabras clave:

Colina. Betaina. Folatos. Vitamina B<sub>12</sub>. Vitamina B<sub>6</sub>. Gestación.

Recibido: 07/05/2021 • Aceptado: 11/07/2021

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Redruello Requejo M, Carretero Krug A, Samaniego Vaesken ML, Partearroyo Cedié T, Varela Moreiras G. Cuantificación, adecuación de la ingesta y fuentes alimentarias de nutrientes relacionados con el ciclo metionina-metilación (colina, betaina, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub>) en mujeres embarazadas en España. Nutr Hosp 2021;38(5):1026-1033

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03684>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

### Correspondencia:

Gregorio Varela Moreiras. Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud. Facultad de Farmacia. Universidad San Pablo-CEU. Urbanización Montepíñlope. Alcorcón, 28925 Madrid  
e-mail: gvarela@ceu.es

## Abstract

**Objective:** a quantification of dietary intakes of the micronutrients involved in the methylation-methionine cycle (choline, betaine, folate, vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>) in a representative sample of pregnant women in Spain; assessment of intake adequacy to available official recommendations; and analysis of their main food sources.

**Material and methods:** the median intake of each micronutrient was established using food consumption data reported in the National Dietary Survey of adults, the elderly, and pregnant women (ENALIA-2) (n = 133). For folate, vitamin B<sub>6</sub> and vitamin B<sub>12</sub> intake, nutritional composition data from the Spanish Food Composition Tables were used, whereas for choline and betaine, which are not included in European food composition databases, the National Nutrient Database for Standard Reference of the United States Department of Agriculture (USDA) was considered. Intake adequacy was estimated in accordance with the recommendations of the main Spanish, European, and US guidelines.

**Keywords:**

Choline. Betaine.  
Folates. Vitamin  
B<sub>12</sub>. Vitamin B<sub>6</sub>.  
Pregnancy.

**Results:** mean daily intakes observed were 271.1 mg/day of choline; 142.5 mg/day of betaine; 182.8 µg/day of folate; 1.4 mg/day of vitamin B<sub>6</sub>; and 4.5 µg/day of vitamin B<sub>12</sub>. Intake adequacy levels were insufficient for choline (< 60.2 %) and folate (< 30.5 %); close to adequacy for vitamin B<sub>6</sub> (> 71.6 %); and fully adequate only in the case of vitamin B<sub>12</sub> (> 101.1 %). It is not possible to draw any conclusions regarding betaine intake in the absence of established recommendations. Main food sources included foods of animal origin for choline and vitamin B<sub>12</sub> (71.8 % and 97.4 %, respectively); cereals and derivatives for betaine (85.3 %); vegetables (27.5 %) together with cereals and derivatives (18.6 %) for folate; and meats and derivatives (26.6 %) followed by vegetables (17.9 %) for vitamin B<sub>6</sub>.

**Conclusions:** these findings are clearly indicative of the need to improve the intake and nutritional status of these components, which are of great nutritional interest for the health of pregnant women and, consequently, of their offspring. Consequent to the degree of adequacy observed, it seems necessary and urgent to employ not only dietary improvement strategies and the use of fortified foods, but also nutritional supplements with an individualized approach.

## INTRODUCCIÓN

Durante la gestación, ciertos requerimientos nutricionales se incrementan notablemente con respecto a aquellos establecidos para la mujer adulta no embarazada. Las recomendaciones nutricionales para esta situación fisiológica hacen especial hincapié en una mayor necesidad de energía, proteínas, calcio, hierro, ácido graso omega-3 docosahexaenoico (DHA) y ácido fólico (AF). Sobre estas recomendaciones se debe considerar que los incrementos porcentuales de muchos micronutrientes resultan proporcionalmente muy superiores al incremento de energía y, por ello, aunque se trate de maximizar la densidad de nutrientes de la dieta, en ocasiones las ingestas recomendadas en el embarazo resultan tan elevadas que puede resultar necesario recurrir al uso de suplementos farmacológicos (1).

Quizá el ejemplo más claro de estos protocolos de suplementación generalizados para mujeres gestantes sea el establecido para el AF o vitamina B<sub>9</sub>, que interviene en procesos fundamentales como la síntesis y reparación de ADN, y sirve como coenzima en diferentes vías metabólicas, entre otros. Su deficiencia o ingesta inadecuada durante la gestación se ha asociado con la anemia megaloblástica, las malformaciones congénitas (defectos del tubo neural (DTN)) y un aumento del riesgo de partos prematuros y bajo peso de los neonatos (2,3). En España, las ingestas recomendadas de AF durante todo el embarazo son de 600 µg/día, lo que representa un incremento de 200 µg/día con respecto a la mujer no gestante (4). Para asegurar estos aportes se recomienda que las mujeres en edad fértil consuman 400 µg de AF sintético a partir de alimentos fortificados y/o suplementos.

Concretamente, la prevención de malformaciones como los DTN es de particular interés en lo que respecta a los protocolos de suplementación de las gestantes. Con una incidencia de 5 a 10 casos por cada 10.000 nacidos vivos (5), los DTN continúan ocurriendo a pesar de los protocolos comentados en relación a la suplementación con AF sintético (6). Una explicación de este fenómeno podrían ser las observaciones de algunos estudios

que encuentran niveles elevados de homocisteína plasmática en las madres de niños con DTN (7-9). Es conocido que existe una relación directa con los niveles plasmáticos de AF; pero también con otros compuestos como son las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>, la colina y la betaina.

Las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> están metabólicamente y clínicamente vinculadas al compartir algunas funciones clave relacionadas con el metabolismo de los compuestos monocarbonados (6), destacando por su función directa en la regulación de los niveles de homocisteína al actuar como coenzimas en su metabolización a cisteína y metionina, respectivamente. La deficiencia de vitamina B<sub>6</sub> se ha relacionado con la anemia microcítica, la dermatitis seborreica, las convulsiones epilépticas, la depresión y la confusión (10). Por su parte, la vitamina B<sub>12</sub> se asocia principalmente a la anemia megaloblástica y los trastornos neurológicos (11,12). En España, las ingestas recomendadas durante la gestación se encuentran ligeramente incrementadas para ambas, siendo de 1,9 mg/día para la vitamina B<sub>6</sub> y 2,2 µg/día para la B<sub>12</sub> (respectivamente, 0,3 mg/día y 0,2 µg/día más que lo indicado para las mujeres no gestantes) (4).

Además, la colina también tiene un papel fundamental en el metabolismo de los compuestos monocarbonados y en el mantenimiento de los niveles de homocisteína, por lo que se ha formulado la hipótesis de que su deficiencia podría igualmente estar asociada a estos DTN. De hecho, existen estudios observacionales que demuestran que las ingestas adecuadas de colina por parte de la madre se asocian a un menor riesgo de DTN (13-16). Hasta hace poco, los beneficios nutricionales y de salud del AF eclipsaban a los de la colina, y es por ello que este nutriente se ha ignorado en gran medida en la nutrición prenatal (17), aun tratándose de un nutriente esencial (18). Actualmente se empieza a reconocer el papel fundamental de la colina en numerosos procesos bioquímicos, al ser precursora de cuatro compuestos biológicos clave: fosfatidilcolina, fosfolípido primario de las membranas celulares; esfingomielina, que forma la vaina de mielina alrededor de los axones neuronales; acetilcolina, neurotransmisor

fundamental para la transmisión colinérgica tanto en el sistema nervioso periférico como en el central; y betaina, involucrada en el metabolismo de los compuestos monocarbonados dependiente del ácido fólico y de otras vitaminas del grupo B (Fig. 1). Concretamente, la betaina actúa como donante de metilos para la regulación de los niveles de homocisteína mediante su remetilación a metionina. El resultado de estas reacciones es la producción de S-adenosilmetionina (SAMe), uno de los donantes de metilo más importantes del organismo y un agente clave en la regulación de la expresión génica y epigenética (5,17,19).

En resumen, al desempeñar papeles críticos en la división celular, el desarrollo del sistema nervioso y la regulación epigenética, la colina se revela particularmente necesaria para el crecimiento adecuado del feto, el desarrollo del cerebro y la función de la placenta. Varias publicaciones exponen que un suministro materno inadecuado de colina para el feto en desarrollo puede dar lugar a malformaciones de nacimiento (incluyendo los ya mencionados DTN) y a un deterioro de la capacidad cognitiva posnatal (20,21). Otros estudios muestran que la suplementación con colina disminuye el riesgo de otros defectos de nacimiento no neuronales, como las hendiduras orofaciales y las malformaciones uretrales y diafragmáticas (22-24), así como también el riesgo de preeclampsia y de parto prematuro (25,26).

La explicación de estas observaciones reside en que, durante los períodos transitorios de deficiencia de AF, la colina, como precursor de la betaina, puede compensar esta carencia, manteniendo la metilación en el metabolismo de los compuestos monocarbonados. Asimismo, el AF puede compensar parcialmente las deficiencias transitorias de colina. Estos mecanismos de compensación, sin embargo, tienen una limitación: ante niveles de colina persistentemente insuficientes, el AF se empleará en el ciclo de la metionina para contribuir al metabolismo monocarbonado, desviándose de su papel crítico en la síntesis y la reparación del ADN (17).

Existen evidencias de que las mujeres embarazadas con polimorfismos en los genes involucrados en el metabolismo del AF se vuelven más dependientes del metabolismo de la colina (27,28). Concretamente, las mujeres con polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) que afectan al metabolismo del AF desvían la colina hacia la fosfatidicolina en lugar de hacia la producción de betaina, originando potencialmente alteraciones en el proceso de metilación y en la regulación epigenética. Esta disminución de la producción de betaina se observó aun cuando las mujeres embarazadas consumieron la ingesta recomendada de colina (480 mg/día), pero se corrigió cuando consumieron el doble de esa cantidad (980 mg/día) (29). Estas investigaciones destacan la sinergia única entre la colina y el AF, y sugieren que la suplementación a altas dosis de la primera podría compensar los trastornos genéticos en el metabolismo del segundo.

Por otro lado, un estudio que comparaba el metabolismo de la colina en mujeres no embarazadas y mujeres en su tercer trimestre de embarazo encontró que dicho metabolismo de la colina se encontraba alterado en la gestación, desviándose de nuevo para favorecer la síntesis de fosfatidicolina y disminuir la de betai-

na (30). Estos resultados sugieren la necesidad de incrementar las ingestas no solo de colina sino también de su metabolito, la betaina, durante el período gestacional. Sin embargo, la evidencia disponible sobre el efecto de los niveles maternos de betaina es por el momento reducida y contradictoria (31).

Actualmente no se han determinado ingestas recomendadas (IR) para ninguno de los dos y, únicamente para la colina, el Panel sobre Productos Dietéticos, Nutrición y Alergias (NDA) de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (18) ha establecido valores de referencia, concretamente en forma de las denominadas ingestas adecuadas (*Adequate Intakes* o AI), o estimaciones del nivel de consumo que parece suficiente para, virtualmente, toda la población. Para los adultos se establecen unas AI de 400 mg/día. Para todos los niños de 7 a 11 meses se proponen unas AI de 160 mg/día, basadas en una extrapolación al alza de la colina estimada a partir de la ingesta de los lactantes alimentados exclusivamente con leche materna desde el nacimiento y hasta los 6 meses. Para todos los niños y adolescentes de 1 a 17 años se propone la extrapolación a la baja de la AI de los adultos, aplicando factores de crecimiento: 140 mg/día (1-3 años) y 400 mg/día (15-17 años). Finalmente, para las mujeres embarazadas, el Panel obtiene una AI de 480 mg/día, calculada por extrapolación de la obtenida para las mujeres no embarazadas y considerando el aumento medio del peso corporal durante la gestación. Para las mujeres lactantes se obtiene la cantidad de colina secretada al día en la leche humana durante los primeros 6 meses de lactancia materna exclusiva (120 mg/día), a la que se añade la AI de las mujeres no lactantes, y se establece una cantidad de 520 mg/día. El hecho de que estas AI de la colina sean incluso más elevadas para el período de la lactancia que durante la gestación se añade a los motivos que animan a valorar en las mujeres gestantes e incluso en las mujeres fértiles un protocolo de suplementación con este micronutriente como el aplicado para el ácido fólico.

Con respecto a los datos existentes para el consumo de colina, en Europa únicamente se dispone de un estudio realizado en 990 mujeres adultas embarazadas (32), que registraron una ingesta media de 356 mg/día, revelándose esta inferior a las AI. En EE. UU. se dispone de la Encuesta Nacional de Examen de la Salud y la Nutrición (NHANES) de 2005 a 2014 (33), que incluyó a 593 mujeres embarazadas y arrojó un consumo medio de 319 mg/día, igualmente inferior a las AI, con solo un 8,5 % de las participantes alcanzando los niveles de consumo adecuados. Ante esta situación, la Asociación Médica Americana y la Academia Americana de Pediatría abogan por añadir colina a las píldoras prenatales y a las fórmulas para bebés (34,35). En Europa, sin embargo, los organismos equivalentes no proporcionan indicaciones acerca de la suplementación materna de colina, habiendo sido rechazada la petición de declaración de propiedades saludables de la colina dietética con respecto al desarrollo cerebral de los lactantes y niños menores de 3 años por parte del mismo Panel NDA de la EFSA (36).

En cuanto a la betaina, un estudio de mujeres estadounidenses con edades comprendidas entre los 21 y los 94 años recoge una ingesta media de 115 mg diarios de betaina (37). Actualmente no se dispone de datos referentes a la ingesta de este nutriente

para la población gestante pero, dado que no se han establecido ingestas adecuadas para este nutriente, tampoco podría extraerse ninguna conclusión.

Por ello, el objetivo del presente trabajo ha sido la cuantificación de las ingestas dietéticas de los micronutrientes implicados en el ciclo metilación-metionina (colina, betaína, folatos y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>) en una muestra representativa de mujeres gestantes residentes en España, así como la determinación de la adecuación de dichas ingestas a las recomendaciones oficiales disponibles y el análisis de las principales fuentes alimentarias de cada micronutriente.

## MATERIALES Y MÉTODOS

La determinación de los niveles de ingesta media de cada micronutriente se realizó a partir de los datos de consumo de alimentos disponibles a partir de la encuesta ENALIA-2 (Encuesta Nacional de Alimentación en la población adulta, de mayores y de embarazadas), elaborada por la Agencia Española Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) (38). Esta incluyó una muestra representativa de mujeres gestantes residentes en España, formada por 133 participantes, y consistió en la aplicación de dos recuerdos de 24 horas no consecutivos a cada participante, no considerando el consumo de suplementos dietéticos. Se trata de la encuesta nutricional disponible más actual para este grupo poblacional, con un trabajo de campo desarrollado durante los años 2014 y 2015.

## CÁLCULO DE LA INGESTA DE MICRONUTRIENTES

Dado que los datos de consumo empleados proceden de encuestas nutricionales con carácter individual, permiten conocer con exactitud el tipo de alimentos y las cantidades consumidas por parte del grupo poblacional considerado. De esta manera, a partir de la media poblacional de consumo de cada alimento en gramos/día se estimó el aporte de micronutrientes, que se ha calculado individualmente para cada alimento según su composición nutricional. Para la determinación de la composición nutricional de aquellos alimentos o recetas más propios de los hábitos alimentarios de la población española se procedió a realizar una estimación a partir de los ingredientes que los componían.

Para el cálculo del aporte de folatos y de vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> se emplearon los datos de composición nutricional recogidos en las Tablas de Composición de Alimentos de referencia en España (39). Para los casos de alimentos con algún micronutriente no determinado en dichas tablas, este fue sustituido por un valor determinado en un alimento de similar composición nutricional o se asumió una media a nivel de grupo y/o subgrupo de alimentos.

Para el caso de la colina y la betaína se comprobó que, actualmente, estos compuestos no se incluyen en las bases de datos nacionales de composición de alimentos en Europa. Por consiguiente, fue necesario recurrir a la Base de Datos Nacional de

Nutrientes para Referencia Estándar del año 2018, elaborada por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) (40). Para la colina se emplearon los datos referentes a la colina total, contemplada como la suma de colina libre, glicerofosfocolina, fosfocolina, fosfatidicolina y esfingomielina. En los casos de alimentos con algún micronutriente no determinado en dichas tablas, primeramente se consultó la base de datos de contenido en colina y betaína de los alimentos más comunes, también elaborada por la USDA pero perteneciente al año 2008 (41). Ante la misma ausencia de determinaciones, se procedió entonces a sustituir el valor que faltaba por un valor determinado en un alimento de similar composición nutricional o se asumió una media a nivel de grupo y/o subgrupo de alimentos.

## RESULTADOS

### INGESTAS DIETÉTICAS Y ADECUACIÓN A LAS RECOMENDACIONES

La tabla I muestra los datos de consumo estimados para cada micronutriente, así como los valores de referencia recomendados: la IA en el caso de la colina y las ingestas recomendadas (IR) para el resto de los nutrientes con valor asignado, junto al porcentaje de adecuación a estas según:

- Las ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española (4).
- Los valores dietéticos de referencia y la guía dietética European Food Safety Authority (EFSA) (42).
- Las ingestas dietéticas de referencia del Institute of Medicine (IOM), correspondientes a Estados Unidos (43).

Las ingestas medias diarias observadas para la muestra de mujeres embarazadas fueron de 271,1 mg/día de colina, 142,5 mg/día de betaína, 182,8 µg/día de folatos, 1,4 mg/día de vitamina B<sub>6</sub> y 4,5 µg/día de vitamina B<sub>12</sub>.

En cuanto al porcentaje de adecuación estimado para las ingestas observadas, en el caso de la colina únicamente existen las IA europeas y americanas, para las que la ingesta estimada representó el 56,5 % y el 60,2 % de las mismas, respectivamente. Para los folatos se observó un nivel de adecuación del 30,5 % según los tres organismos considerados, coincidentes en este caso. En cuanto a la vitamina B<sub>6</sub>, la adecuación ascendió al 71,6 % sobre las IR españolas y norteamericanas (coincidentes) y al 90,7 % al considerar las europeas. Finalmente, en el caso de la vitamina B<sub>12</sub> se observaron niveles de ingesta superiores a las IR, con un 204,7 %, 100,1 % y 173,2 % para las españolas, europeas y americanas, respectivamente. Por último, resaltar la ausencia de valores de referencia para el caso de la betaína.

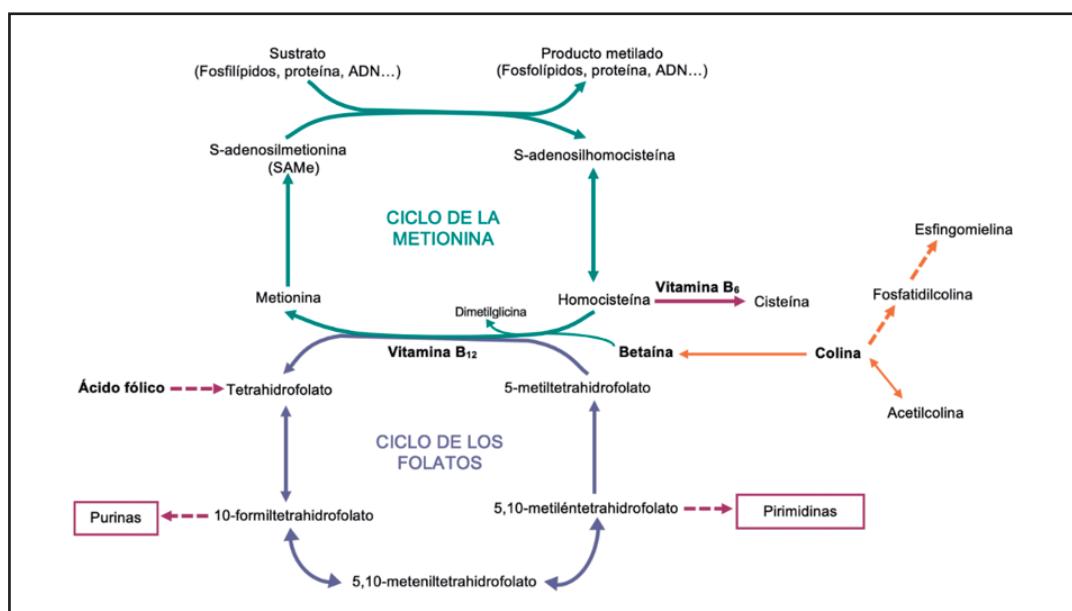
## FUENTES ALIMENTARIAS

La figura 2 ilustra la contribución (%) de las principales categorías de alimentos y bebidas a las ingestas diarias de colina, betaína, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> observadas para la

**Tabla I.** Ingesta diaria de micronutrientes de mujeres embarazadas residentes en España según el estudio ENALIA-2 (38); valores de referencia recomendados para las ingestas en España, Europa y EE. UU. y porcentaje de adecuación a los mismos

		Colina (mg/día)	Betaína (mg/día)	Folatos (μg/día)	Vitamina B <sub>6</sub> (mg/día)	Vitamina B <sub>12</sub> (μg/día)
Ingesta diaria media ± desviación estándar		271,1 ± 488,7	142,5 ± 245,9	182,8 ± 368,7	1,4 ± 2,5	4,5 ± 8,1
<b>Valores de referencia</b>	Recomendaciones españolas: Moreiras et al. (4)	-	-	600	1,9	2,2
	Recomendaciones europeas: EFSA (42)	480	-	600	1,5	4,5
	Recomendaciones estadounidenses: IOM (43)	450	-	600	1,9	2,6
		<b>Colina (%)</b>	<b>Betaína (%)</b>	<b>Folatos (%)</b>	<b>Vitamina B<sub>6</sub> (%)</b>	<b>Vitamina B<sub>12</sub> (%)</b>
<b>Adecuación a las recomendaciones</b>	Moreiras et al. (4)	-	-	30,5	71,6	204,7
	EFSA (42)	56,5	-	30,5	90,7	100,1
	IOM (43)	60,2	-	30,5	71,6	173,2

EFSA: European Food Safety Authority; IOM: Institute of Medicine.

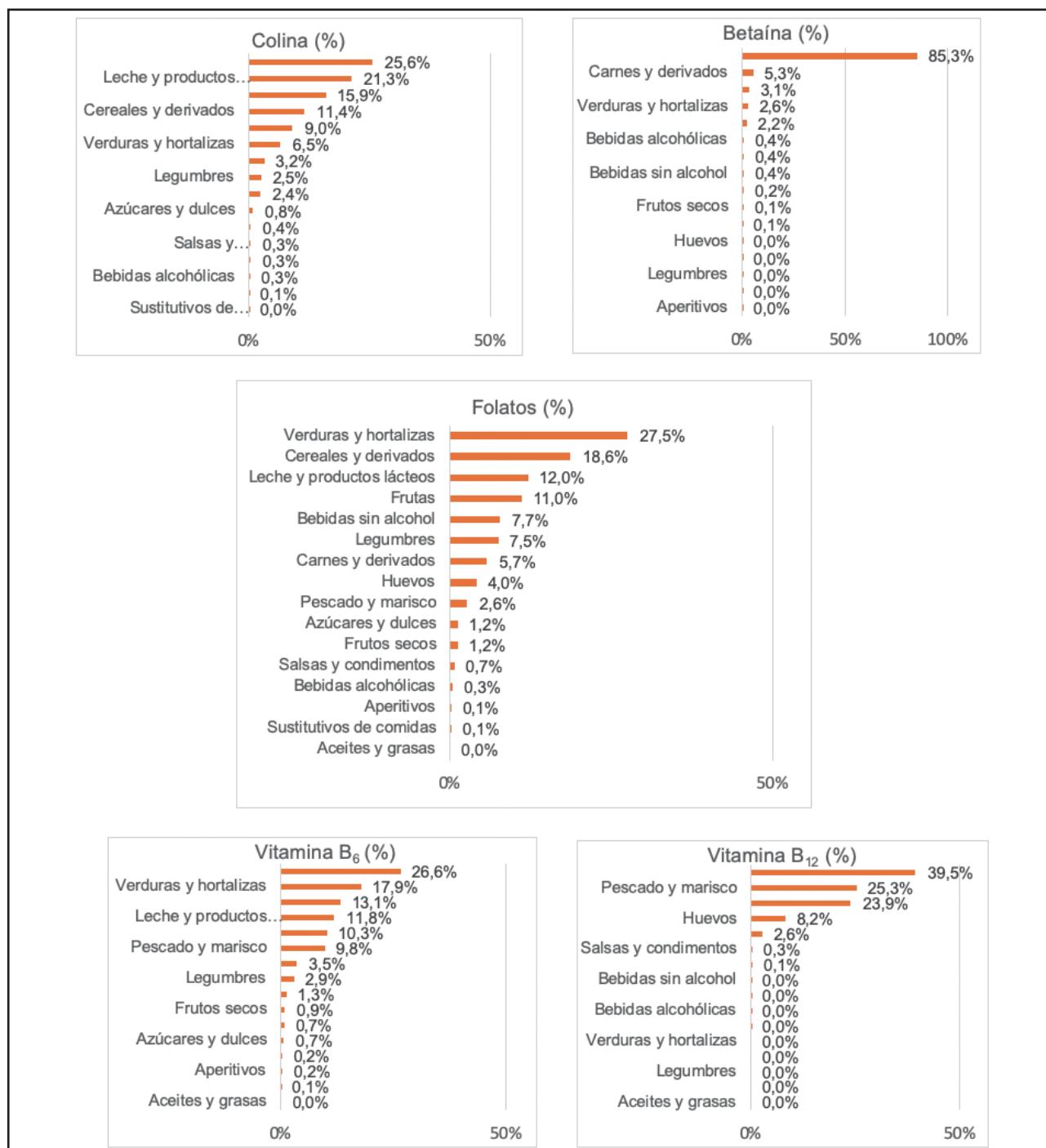


**Figura 1.**

Metabolismo de los compuestos monocarbonados y la colina: procesos involucrados en la síntesis de ácidos nucleicos y aminoácidos, el ensamblaje de lipoproteínas y la regulación de la expresión génica mediante metilación del ADN.

muestra poblacional estudiada. En cuanto al aporte de betaína, el grupo de cereales y derivados fue el principal contribuyente, proporcionando el 85,3 % de la ingesta diaria total. En el caso de la colina se observó un claro predominio de los alimentos de origen animal, con un 25,6 % de la ingesta total procedente de las carnes y derivados; un 21,3 % a partir de la leche y los productos

lácteos, y un 15,9 % procedente de los huevos. Para los folatos, las verduras y hortalizas fueron la principal fuente alimentaria, proporcionando un 27,5 % de la ingesta diaria total, seguidas de los cereales y sus derivados, con un 18,6 %, y de los lácteos con un 12,0 %. Finalmente, el grupo de las carnes y derivados fue la principal fuente de las vitaminas B<sub>6</sub> (26,6 %) y B<sub>12</sub> (39,5 %), si bien

**Figura 2.**Fuentes alimentarias de colina, betaína, folatos, vitamina B<sub>6</sub> y vitamina B<sub>12</sub> (%), aportadas por las principales categorías de alimentos y bebidas.

es conocido que esta última solo se encuentra en los productos de origen animal y, por ello, sus siguientes fuentes fueron los pescados y mariscos (25,3 %), los lácteos (23,9 %) y los huevos (8,2 %), mientras que para la vitamina B<sub>6</sub>, la segunda fuente alimentaria en cuanto a contribución fueron las verduras y hortalizas (17,9 %), seguidas de los cereales y sus derivados (13,2 %).

## DISCUSIÓN

El objetivo del presente estudio fue evaluar la ingesta dietética de folatos, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>6</sub> y, por primera vez, de colina y betaína en una población gestante española, así como examinar las principales fuentes alimentarias.

Aunque los datos de ingestas medias de los nutrientes evaluados son desalentadores con respecto a las recomendaciones establecidas por las diferentes autoridades sanitarias (4,42,43), los resultados obtenidos demuestran ser coherentes al revisar la evidencia disponible (32,33,37,44,45). Concretamente, la ingesta de las vitaminas del complejo B ( $B_6$ ,  $B_9$  y  $B_{12}$ ) es similar a la obtenida a nivel nacional en el estudio ANIBES, conducido en 996 mujeres con edades comprendidas entre los 9 y los 75 años (44,45). En cuanto a la colina, se observan ingestas inferiores a las determinadas en las mujeres adultas embarazadas europeas y estadounidenses aunque, en cualquier caso, estas también resultaban inferiores a las AI (32,33). Sin embargo, para la betaina se observan niveles de ingesta ligeramente más elevados que los determinados en las mujeres estadounidenses (37).

Atendiendo a los niveles de adecuación de las ingestas observadas con respecto a las recomendaciones disponibles, se concluye que el aporte de colina y folatos para la muestra estudiada de mujeres embarazadas es insuficiente, con valores muy lejanos al 80 %, valor a partir del que podrían considerarse suficientes. Estas observaciones son de especial importancia al ser estos dos micronutrientes los de mayor implicación en el correcto desarrollo del feto, si bien es cierto que los datos de consumo empleados no tienen en cuenta las prácticas de suplementación que pudieran seguir las madres gestantes incluidas en la muestra. Asimismo, el consumo de vitamina  $B_6$  se revela cercano a la adecuación: suficiente atendiendo a las recomendaciones europeas (42) pero no así según las españolas y americanas (4,43). Además, debemos indicar que los porcentajes de IR cubiertos de la vitamina  $B_{12}$  son alcanzados por el 100 % de la población gestante española. Datos muy similares se obtuvieron en la población femenina del estudio ANIBES (44). Por último, nos gustaría resaltar que, debido a la falta de disponibilidad de IA o IR para la betaina, no es posible extraer ninguna conclusión con respecto a la adecuación de su ingesta.

La información detallada sobre las fuentes de los micronutrientes estudiados en la dieta es esencial para comprender mejor los puntos fuertes y la calidad de la dieta de las mujeres embarazadas en la población española. Específicamente, los datos analizados nos indican que los mayores porcentajes de colina son aportados por los alimentos de origen animal, con una contribución total del 71,8 % sobre el consumo total estimado. Este es un importante factor a considerar en cuanto a las estrategias de suplementación, pues las aceleradas tendencias alimenticias hacia dietas veganas, vegetarianas y similares podrían tener consecuencias no deseadas para la ingesta y el estado nutricional de la colina; como ya se advierte en el caso de la vitamina  $B_{12}$ . Además, es importante destacar que las últimas guías alimentarias recomiendan moderar la ingesta de carne y derivados, ya que la dieta española presenta una cantidad excesiva de proteína animal, además de fomentar el consumo de proteínas de origen vegetal que, entre otras virtudes, presentan un menor impacto medioambiental (46). No obstante, paradójicamente, en el presente estudio es esta vitamina  $B_{12}$  el único micronutriente cuyos requerimientos se ven satisfechos a partir de la dieta, a pesar de provenir en un 97,4 % de fuentes de origen animal. Igualmente, los alimentos de origen

animal son importantes fuentes de vitamina  $B_6$ , mostrando una contribución del 49,5 % sobre el consumo total estimado. Estos datos son coincidentes con los obtenidos en otros estudios europeos (44,47,48).

Finalmente, se debe destacar que las principales limitaciones del presente trabajo están relacionadas con la insuficiencia de los datos de composición de alimentos referentes a la colina y la betaina, pues los recogidos en la base de datos del USDA podrían no reflejar con total precisión el contenido de los alimentos tal y como se compran y consumen en Europa (32). Además, debido a la ausencia de ingestas recomendadas para estos nutrientes –incluso en el caso de la colina, dada la definición de las ingestas adecuadas o IA– no es posible extraer conclusiones definitivas sobre la idoneidad de los niveles de ingesta observados en la población, aunque sí una aproximación a la realidad de acuerdo con la evidencia científica disponible. A este respecto es, sin embargo, una fortaleza haber obtenido resultados pioneros a nivel nacional, como son las ingestas dietéticas de los nutrientes colina y betaina, junto a sus principales fuentes alimentarias; más aun en una población para la que el estado nutricional de estos dos compuestos parece crucial atendiendo a la evidencia más reciente.

## CONCLUSIONES

De todos los micronutrientes considerados para la muestra estudiada de mujeres embarazadas en España, correspondiente al estudio ENALIA-2, únicamente en el caso de la vitamina  $B_{12}$  se han encontrado ingestas dietéticas en niveles adecuados a las recomendaciones. Los resultados obtenidos son claros indicativos de la necesidad de mejorar la ingesta y el estado nutricional de estos componentes de gran interés nutricional para la salud de la mujer embarazada y, por ende, de su descendencia. Con este objetivo, y considerando el grado de inadecuación observado, el empleo de suplementos nutricionales resulta justificado —siempre de manera individualizada— unido a otras estrategias urgentes y necesarias para mejorar la dieta y el uso de alimentos fortificados en este grupo poblacional.

Además, se evidencia la necesidad de disponer de bases de datos nacionales de composición de alimentos en Europa que incluyan los nutrientes colina y betaina, y que permitan así realizar una estimación más representativa del estado nutricional de estos dos componentes en la población europea.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kaiser L, Allen LH, American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome. *J Am Diet Assoc* 2008;108(3):553-61. DOI: 10.1016/j.jada.2008.01.030
- Herbert V. Biochemical and Hematologic Lesions in Folic Acid Deficiency. *Am J Clin Nutr* 1967;20(6):562-9. DOI: 10.1093/ajcn/20.6.562
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-7. DOI: 10.1016/0140-6736(91)90133-A
- Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Ingestas diarias recomendadas de energía y nutrientes para la población española. Tablas de composición de alimentos. 19<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2018.

5. Caudill MA, Obeid R, Derbyshire E, Bernhard W, Lapid K, Walker SJ, et al. Building better babies: should choline supplementation be recommended for pregnant and lactating mothers? Literature overview and expert panel consensus. *Eur Gynaecol Obstet* 2020;2(3):149-61.
6. Strain JJ, Dowey L, Ward M, Pentieva K, McNulty H. B-vitamins, homocysteine metabolism and CVD. *Proc Nutr Soc* 2004;63(4):597-603. DOI: 10.1079/PNS2004390
7. Aydin H, Arisoy R, Karaman A, Erdoğdu E, Çetinkaya A, B Geçkinli B, et al. Evaluation of maternal serum folate, vitamin B12, and homocysteine levels and factor V Leiden, factor II g.20210G>A, and MTHFR variations in prenatally diagnosed neural tube defects. *Turk J Med Sci* 2016;46(2):489-94. DOI: 10.3906/sag-1502-128
8. Peker E, Demir N, Tuncer O, Üstüyol L, Balahoroglu R, Kaba S, et al. The levels of vitamin B12, folate and homocysteine in mothers and their babies with neural tube defects. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(18):2944-8. DOI: 10.3109/14767058.2015.1109620
9. Nasri K, Ben Fradj MK, Touati A, Aloui M, Ben Jemaa N, Masmoudi A, et al. Association of maternal homocysteine and vitamins status with the risk of neural tube defects in Tunisia: A case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103(12):1011-20. DOI: 10.1002/bdra.23418
10. Dror DK, Allen LH. Interventions with Vitamins B6, B12 and C in Pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(s1):55-74. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2012.01277.x
11. Carmel R. Subclinical cobalamin deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2012;28(2):151-8. DOI: 10.1097/MOG.0b013e3283505852
12. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Current hematology reports* 2006;5(1):23-33. DOI: 10.1007/s11901-006-0019-7
13. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Selvin S, Schaffer DM. Periconceptional Dietary Intake of Choline and Betaine and Neural Tube Defects in Offspring. *Am J Epidemiol* 2004;160(2):102-9. DOI: 10.1093/aje/kwh187
14. Shaw GM, Finnell RH, Blom HJ, Carmichael SL, Vollset SE, Yang W, et al. Choline and Risk of Neural Tube Defects in a Folate-fortified Population. *Epidemiology* 2009;20(5):714-9. DOI: 10.1097/EDE.0b013e3181ac9fe7
15. Lavery AM, Brender JD, Zhao H, Sweeney A, Felkner M, Suarez L, et al. Dietary intake of choline and neural tube defects in Mexican Americans. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100(6):463-71. DOI: 10.1002/bdra.23236
16. Petersen JM, Parker SE, Crider KS, Tinker SC, Mitchell AA, Werler MM. One-Carbon Cofactor Intake and Risk of Neural Tube Defects Among Women Who Meet Folic Acid Recommendations: A Multicenter Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2019;188(6):1136-43. DOI: 10.1093/aje/kwz040
17. Cook S. CHOLINE: A Critical Prenatal Nutrient. Research Guide 2017:8.
18. Bresson JL, Burlingame B, Dean T, Fairweather-Tait S, Heinonen M, Hirsch-Ernst Kl, et al. Dietary Reference Values for choline EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J* 2016;14(70). DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4484
19. Friso S, Udalí S, De Santis D, Choi S-W. One-carbon metabolism and epigenetics. *Mol Aspects Med* 2017;54:28-36. DOI: 10.1016/j.mam.2016.11.007
20. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Natker E, Zeisel SH, et al. Choline: The Underconsumed and Underappreciated Essential Nutrient. *Nutr Today* 2018;53(6):240-53. DOI: 10.1097/NT.0000000000000302
21. Wallace TC, Blusztajn JK, Caudill MA, Klatt KC, Zeisel SH. Choline: The Neurocognitive Essential Nutrient of Interest to Obstetricians and Gynecologists. *J Diet Suppl* 2020;17(6):733-52. DOI: 10.1080/19390211.2019.1639875
22. Carmichael SL, Yang W, Correa A, Olney RS, Shaw GM. Hypospadias and Intake of Nutrients Related to One-Carbon Metabolism. *J Urol* 2009;181(1):315-21. DOI: 10.1016/j.juro.2008.09.041
23. Yang W, Shaw GM, Carmichael SL, Rasmussen SA, Waller DK, Pober BR, et al. Nutrient intakes in women and congenital diaphragmatic hernia in their offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(3):131-8. DOI: 10.1002/bdra.20436
24. Shaw GM, Carmichael SL, Laurent C, Rasmussen SA. Maternal Nutrient Intakes and Risk of Orofacial Clefts. *Epidemiology* 2006;17(3):285-91. DOI: 10.1097/01.ede.0000208348.30012.35
25. Jiang X, Bar HY, Yan J, Jones S, Brannon PM, West AA, et al. A higher maternal choline intake among third-trimester pregnant women lowers placental and circulating concentrations of the antiangiogenic factor fms-like tyrosine kinase-1 (sFLT1). *FASEB J* 2013;27(3):1245-53. DOI: 10.1096/fj.12-221648
26. Chen X, Bai G, Scholl TO. Spontaneous Preterm Delivery, Particularly with Reduced Fetal Growth, is Associated with DNA Hypomethylation of Tumor Related Genes. *J Pregnancy Child Health* 2016;3(1):215. DOI: 10.4172/2376-127X.1000215
27. Fischer LM, da Costa KA, Galanko J, Sha W, Stephenson B, Vick J, et al. Choline intake and genetic polymorphisms influence choline metabolite concentrations in human breast milk and plasma. *Am J Clin Nutr* 2010;92(2):336-46. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29459
28. Ganz AB, Klatt KC, Caudill MA. Common Genetic Variants Alter Metabolism and Influence Dietary Choline Requirements. *Nutrients* 2017;9(837). DOI: 10.3390/nu9080837
29. Ganz AB, Shields K, Fomin VG, Lopez YS, Mohan S, Lovesky J, et al. Genetic impairments in folate enzymes increase dependence on dietary choline for phosphatidylcholine production at the expense of betaine synthesis. *FASEB J* 2016;30(10):3321-33. DOI: 10.1096/fj.201500138RR
30. Yan J, Jiang X, West AA, Perry CA, Malysheva OV, Brenna JT, et al. Pregnancy alters choline dynamics: results of a randomized trial using stable isotope methodology in pregnant and nonpregnant women. *Am J Clin Nutr* 2013;98(6):1459-67. DOI: 10.3945/ajcn.113.066092
31. Du Y-F. Maternal betaine status, but not that of choline or methionine, is inversely associated with infant birth weight. *Br J Nutr* 2019;121(11):1279-86. DOI: 10.1017/S0007114519000497
32. Vennemann FBC, Ioannidou S, Valsta LM, Dumas C, Ocké MC, Mensink GBM, et al. Dietary intake and food sources of choline in European populations. *Br J Nutr* 2015;114(12):2046-55. DOI: 10.1017/S0007114515003700
33. Wallace TC, Fulgoni VL. Usual Choline Intakes Are Associated with Egg and Protein Food Consumption in the United States. *Nutrients* 2017;9(839). DOI: 10.3390/nu9080839
34. Berg S. AMA backs global health experts in calling infertility a disease. AMA; 2017.
35. Schwarzenberg SJ, Georgieff MK. Advocacy for improving nutrition in the first 1000 days to support childhood development and adult health. *Pediatrics* 2018;141(2). DOI: 10.1542/peds.2017-3716
36. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to choline and "development of brain" pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J* 2014;12(5):3651. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3651
37. Millard HR, Musani SK, Dibaba DT, Talegawkar SA, Taylor HA, Tucker KL, et al. Dietary choline and betaine: associations with subclinical markers of cardiovascular disease risk and incidence of CVD, coronary heart disease and stroke: the Jackson Heart Study. *Eur J Nutr* 2018;57(1):51-60. DOI: 10.1007/s00394-016-1296-8
38. Marcos SV, Rubio MJ, Sanchidrián FR, de Robledo D. Spanish National dietary survey in adults, elderly and pregnant women. *EFSA Supporting Publications* 2016;13(6):1053E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2016.EN-1053
39. Moreiras O, Carbalaj Á, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de Composición de Alimentos. 19<sup>a</sup> ed. Madrid: Ediciones Pirámide; 2018.
40. Composition of Foods: Raw, Processed, Prepared. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Legacy [Internet]. US Department of Agriculture. Agricultural Research Service; 2018.
41. USDA. USDA Database for the Choline Content of Common Foods Release Two January 2008 U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2008.
42. European Food Safety Authority. Dietary Reference Values for nutrients. Summary report. *EFSA Supporting Publications* 2019:98. DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121
43. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference liPoF, Other B. Vitamins Choline. Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline: National Academies Press (US), Washington (DC); 1998.
44. Partearroyo T, Samaniego-Vaesken MdL, Ruiz E, Olza J, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, et al. Dietary sources and intakes of folates and vitamin B12 in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *PLoS ONE* 2017;12(12):e0189230. DOI: 10.1371/journal.pone.0189230
45. Mielgo-Ayuso J, Aparicio-Ugarriza R, Olza J, Aranceta-Bartrina J, Gil Á, Ortega RM, et al. Dietary Intake and Food Sources of Niacin, Riboflavin, Thiamin and Vitamin B6 in a Representative Sample of the Spanish Population. The ANIBES Study. *Nutrients* 2018;10. DOI: 10.3390/nu10070846
46. Aranceta-Bartrina J, Partearroyo T, López-Sobaler AM, Ortega RM, Varela-Moreiras G, Serra-Majem L, et al. Updating the Food-Based Dietary Guidelines for the Spanish Population: The Spanish Society of Community Nutrition (SENC) Proposal. *Nutrients* 2019;11(11). DOI: 10.3390/nu11112675
47. Planells E, Sanchez C, Montellano M, Mataix J, Llopis J. Vitamins B 6 and B 12 and folate status in an adult Mediterranean population. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(6):777-85. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601610
48. Vissers PA, Streppel MT, Feskens EJ, de Groot LC. The contribution of dairy products to micronutrient intake in the Netherlands. *J Am Coll Nutr* 2011;30(supl 5):415S-21S. DOI: 10.1080/07315724.2011.10719985



## Trabajo Original

Valoración nutricional

### Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity/cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients

*La interleucina-6 y el pliegue cutáneo del tríceps están relacionados con el estadio de gravedad del cáncer en los pacientes con cáncer colorrectal recién diagnosticados*

Samara Bomfim Gomes Campos<sup>1</sup>, Amylly Sanuelly da Paz Martins<sup>2</sup>, Anne Karolyne dos Santos<sup>3</sup>, Marília Oliveira Fonseca Goulart<sup>1,2,3</sup>, and Fabiana Andréa Moura<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS). Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, Alagoas. Brazil. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação da Rede Nordeste de Biotecnologia (RENORBIO). Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, Alagoas. Brazil. <sup>3</sup>Instituto de Química e Biotecnologia (IQB/UFAL). Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, Alagoas. Brazil. <sup>4</sup>Faculdade de Nutrição (FANUT). Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, Alagoas. Brazil. <sup>5</sup>Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGNUT/UFAL). Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM/UFAL). Universidade Federal de Alagoas (UFAL). Maceió, Alagoas. Brazil

#### Abstract

**Introduction:** colorectal cancer (CRC) has an important impact on morbidity and mortality globally, and nitroxidative stress, inflammation, and nutritional status are linked with its progression.

**Aim:** to analyze the association of inflammatory, anthropometric, functional, and oxidative markers with tumor stage in newly-diagnosed CRC patients at a public reference center in Maceió, Alagoas, Brazil.

**Methods:** patient-generated subjective global assessment was applied, and weight, height, arm circumference, triceps skinfold (TSF), arm muscle circumference, and handgrip strength were obtained. A fasting blood sample was collected, centrifuged, and the serum was stored at -80 °C until the analysis. Malonaldehyde levels were quantified by HPLC (high-performance liquid chromatography) and cytokines, namely tumor necrosis factor-alpha, and interleukins IL-6, IL-8, and IL-17 were analyzed by ELISA. Patients were grouped according to cancer stage into group 1 (stage 0-III) and group 2 (stage IV). A binary logistic regression analysis was performed, adjusted for sex and age, to assess the relationships between the variables studied and cancer stage. Significance was considered when  $p < 0.05$ .

#### Keywords:

Colorectal neoplasms.  
Nutrition assessment.  
Oxidative stress.  
Lipid peroxidation.  
Diagnosis.

**Results:** twenty-eight CRC patients were included, twenty (71.4 %) from group 1 and eight (28.6 %) from group 2. The binary logistic regression revealed that lower TSF adequacy ( $OR = 0.929$ ;  $CI\ 95\% = 0.870-0.993$ ;  $p = 0.029$ ) and higher IL-6 levels ( $OR = 1.001$ ;  $CI\ 95\% = 1.000-1.002$ ;  $p = 0.012$ ) increased the chance of patients having tumor stage IV.

**Conclusion:** These data support that IL-6 and TSF may help in cancer stage assessment in clinical practice. Modulation of inflammation by IL-6 levels may be a target in CRC treatment.

Received: 14/05/2021 • Accepted: 24/05/2021

*Declaration of interest statement: the authors declare no conflicts of interest.*

*Grant support: Samara Bomfim Gomes Campos received a Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) studentship.*

*Home institution/laboratory: study conducted in Laboratório de Eletroquímica e Estresse Oxidativo, Universidade Federal de Alagoas, as a part of a doctorate thesis in the Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPGCS/UFAL). Tutors: Marília Oliveira Fonseca Goulart, Fabiana Andréa Moura.*

*Author contributions: Samara Bomfim Gomes Campos designed the study, acquired the data, analyzed and interpreted the data, and wrote the manuscript. Amylly Sanuelly da Paz Martins acquired, analyzed, interpreted the data, and wrote the manuscript. Anne Karolyne dos Santos acquired, analyzed, interpreted the data, and wrote the manuscript. Marília Oliveira Fonseca Goulart wrote the manuscript, revised it critically for important intellectual content. Fabiana Andréa Moura supervised all the steps, designed the study, acquired the data, analyzed and interpreted the data, and wrote the manuscript.*

Campos SBG, Martins ASP, Santos AK, Goulart MOF, Moura FA. Interleukin-6 and triceps skinfold are associated with severity/cancer stage in newly-diagnosed colorectal cancer patients. *Nutr Hosp* 2021;38(5):1034-1039

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03696>

©Copyright 2021 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Fabiana Andréa Moura. Universidade Federal de Alagoas. Campus A. C. Simões. Avenida Lourival Melo Mota, s/n. Tabuleiro dos Martins. 57072-970 Maceió, Alagoas. Brazil  
e-mail: fabianamoura\_al@hotmail.com

## Resumen

**Introducción:** el cáncer colorrectal (CCR) tiene un impacto importante en la morbilidad y mortalidad a nivel mundial, y el estrés nitrooxidativo, la inflamación y el estado nutricional están relacionados con su progresión.

**Objetivos:** analizar la asociación de los marcadores inflamatorios, antropométricos, funcionales y oxidativos con el estadio tumoral de pacientes con CCR recién diagnosticados en un centro público de referencia de Maceió, Alagoas, Brasil.

**Métodos:** se aplicó la valoración global subjetiva generada por el paciente y se obtuvieron el peso, la altura, la circunferencia del brazo, el pliegue cutáneo del tríceps (PCT), la circunferencia del músculo del brazo y la fuerza de prensión. Se tomó una muestra de sangre en ayunas, se centrifugó y el suero se almacenó a -80 °C hasta el momento del análisis. Los niveles de malonaldehído se cuantificaron por CLAR (cromatografía líquida de alta resolución) y las citocinas, representadas por el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas IL-6, IL-8 e IL-17, se analizaron mediante ELISA. Los pacientes se agruparon según el estadio del cáncer en grupo 1 (estadio 0-III) y grupo 2 (estadio IV). Se realizó una regresión logística binaria, ajustada por sexo y edad, para evaluar las relaciones entre las variables estudiadas y el estadio del cáncer. Se consideró la significancia cuando  $p < 0,05$ .

**Resultados:** se incluyeron veintiocho pacientes con CCR, de los cuales veinte (71,4 %) eran del grupo 1 y ocho (28,6 %) del grupo 2. La regresión logística binaria reveló que una menor adecuación de PCT ( $OR = 0,929$ ; IC 95 % = 0,870-0,993;  $p = 0,029$ ) y los niveles más altos de IL-6 ( $OR = 1,001$ ; IC 95 % = 1,000-1,002;  $p = 0,012$ ) aumentaban la probabilidad de que los pacientes tuvieran un tumor en estadio IV.

**Conclusiones:** estos datos señalan que la IL-6 y el PCT pueden ayudar en la evaluación del estadio del cáncer en la práctica clínica. La modulación de la inflamación por los niveles de IL-6 podría ser una diana en el tratamiento del CCR.

**Palabras clave:**

Neoplasias  
colorrectales.  
Evaluación  
nutricional.  
Estrés oxidativo.  
Peroxidación lipídica.  
Diagnóstico.

## INTRODUCTION

Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed type of cancer and the second cause of death from cancer globally (1). Nitroxidative stress (2), inflammation (3), and nutritional status (4) are suggested to be involved in its pathogenesis and progression.

Nitroxidative stress is characterized by an imbalance between antioxidant enzymatic (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) and non-enzymatic (glutathione, carotenoids, tocopherols, vitamin C, flavonoids, among others) defense systems and the generation of reactive oxygen and nitrogen species (RONs) (5,6). RONS may even be classified in subforms according to intensity from physiological oxidative stress (eustress) to excessive/toxic oxidative burden (distress), and as acute, chronic, and repetitive oxidative stress (7). This redox imbalance can mediate the oxidation of biomolecules such as lipids, carbohydrates, proteins, DNA (deoxyribonucleic acid) (6), for instance in the generation of products like malondialdehyde (MDA) (2). Clinical studies unraveled that CRC patients have high levels of MDA and these are related to cancer stage (8).

It is well known that inflammation is related to nitroxidative stress (9) and CRC development/severity (3). Several studies have shown that the increased levels of some proinflammatory chemokines secreted by the tumor, such as interleukin (IL)-1, IL-6 and IL-8, are associated with carcinogenesis and can promote growth and migration of cancer cells (10,11). These cytokines are related to the presence of the tumor, its severity/cancer stage, and higher mortality (12). IL-6 (3), IL-8 (13), IL-17 (14), and TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) (15) are among these inflammatory mediators, and there are some shreds of evidence of their relationship with tumor stage and cancer prognosis.

Another relevant aspect in CRC progression is nutritional status and its crosslink with functional capacity (16). Tumor microenvironment and the activation of immune cells and systemic inflammation lead to catabolic signaling, which reduces appetite through the

central nervous system, stimulates lipolysis and proteolysis that accelerates the loss of adipose and muscular tissue, and consequently impairs weight control and strength (11). Additionally, malnutrition is a predictor for severe complications and death in CRC surgical patients (4) and positively correlates with tumor stage (17).

As such, this study aimed to evaluate the association between nutritional parameters, oxidative and inflammatory biomarkers, and tumor progression in newly-diagnosed CRC patients treated at a public reference center in Maceió, Alagoas, Brazil.

## METHODS

### STUDY DESIGN

A cross-sectional study was conducted from July 2017 to January 2019 at the Professor Alberto Antunes University Hospital (HUPAA), located in Maceió, Alagoas, Brazil, a public reference center for cancer treatment. The Ethics Research Committee of the Federal University of Alagoas approved the project under number 1.796.339.

### STUDY GROUP

In this study patients were included with the following criteria: 1) newly diagnosed with CRC by a histopathological exam; 2) age  $\geq 18$  years, both sexes; 3) undergoing clinical follow-up at HUPAA. Non-inclusion criteria were: 1) previous surgery, chemotherapy and/or radiotherapy; 2) severe general conditions; 3) renal or hepatic dysfunction; 4) pregnant and lactating women.

### EQUIPMENT

We used the following: a Sanyo VIP Series biofreezer; high-performance liquid chromatography (HPLC) coupled to a UV detector

(Shimadzu<sup>®</sup>, serial no. L201550); a spectrofluorometer by Thermo Scientific<sup>®</sup> (Multiskan); a Filizola<sup>®</sup> Welmy digital balance with a coupled stadiometer; a scientific adipometer and inextensible measuring band by Lange<sup>®</sup>; and a Jamar<sup>®</sup> hydraulic dynamometer.

## BLOOD SAMPLES

The collected blood was stored in a tube containing EDTA and was centrifuged at 4,000 rpm for 10 minutes at 4 °C. The supernatant was removed and stored at -80 °C for later biochemical analyses.

## OXIDATIVE STRESS BIOMARKERS

MDA peak was measured by HPLC (high-performance liquid chromatography) according to Vickie et al. (1990) (16). The reading time was 6 min, where MDA retention time is around 2 min 51 sec, and the UV detector was set at 270 nm. MDA was expressed as ng/µL.

## INFLAMMATION BIOMARKERS

IL-6, IL-8, IL-17 and TNF- $\alpha$  were analyzed in duplicate by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) following the manufacturer's instructions (PeproTech<sup>®</sup> kit, PeproTech Brasil FUNPEC, Ribeirão Preto, SP, Brazil) and results were expressed as pg/mL.

## NUTRITIONAL ASSESSMENT

The weight and height of adults and the estimated height according to knee height of the elderly (17) were measured; then BMI (body mass index) was calculated, expressed in kg/m<sup>2</sup>, and the appropriate cutoffs were used (18,19). Usual weight was reported by the patients and considered as the weight at 6 months before diagnosis.

Arm circumference (AC) and triceps skinfold (TSF) were obtained according to Lohmann et al. (1991) (20), and arm muscle circumference (AMC) was calculated. AC, TSF and AMC were expressed as adequacy (%) of percentile for comparisons (20-22).

## FUNCTIONAL ASSESSMENT

Handgrip strength (HGS) was collected according to Luna-Heredia et al. (2005) (24), with three consecutive measurements in the dominant and non-dominant hands. The data regarding force in the dominant hand were considered for comparisons and expressed as kg/force.

Anthropometric/functional measurements were not collected in the following cases: patients with a venous access at the place of measurement; patients with some limb amputation/immobili-

zation; patients who had edema on the day of the consultation; and patients unable to perform the HGS.

## CANCER STAGE EVALUATION

Patients were classified in stages according to the American Joint Committee on Cancer criteria (25), that is, in 0, I, II, III or IV stage, depending on the tumor-node-metastasis (TNM) staging, and were grouped as group 1 (stage 0-III) and group 2 (stage IV).

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the SPSS<sup>®</sup> version 20 software. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR), and categoric variables as frequency [n (%)]. The Mann-Whitney test was used for comparisons of median values. Next, a binary logistic regression analysis was performed between nutritional and biochemical biomarkers, one by one, and cancer stage as adjusted for sex and age. Data were expressed as 95 % confidence intervals (CI) and odds ratios (OR). Significance was considered when the p-value was < 0.05.

## RESULTS

Twenty-eight newly-diagnosed CRC patients were included in this study, in which fourteen (50.0 %) were male and fourteen (50.0 %) were female, with a mean age of  $59.0 \pm 15.6$  years. Twenty patients were included in group 1, of which two (7.1 %), four (14.3 %), nine (32.1 %), and five (17.9 %) were in stages 0, 1, 2 and 3, respectively, and eight patients (28.6 %) were in group 2 (TNM stage IV). Other general data are listed in table I.

According to table I, patients in group 2 had a significantly lower TSF adequacy [55.11 (21.23) vs 87.1 (38.55); p = 0.009] and higher serum IL-6 levels [5967.96 (1763.41) vs 2519.93 (1535.73); p = 0.002] when compared to group 1. No other nutritional measure or biochemical biomarker had a statistic association with tumor stage.

After the logistic regression adjusted for sex and age, TSF adequacy and serum IL-6 levels remained associated with the worst stage of CRC among newly-diagnosed patients. According to table III, while a reduction of 1 % in TSF adequacy enhanced by 0.09 % the chances of a patient being in stage IV (OR = 0.929; 95 % CI; 0.870 to 0.993; p = 0.029); every increase in serum IL-6 by 1 µg/mL enhanced by 0.1 % the chances of these patients being in stage IV (OR = 1.001; 95 % CI = 1.000 to 1.002; p = 0.012).

## DISCUSSION

In this study, patients newly diagnosed with stage-IV CRC had the highest serum IL-6 levels and lower TSF adequacy values when

**Table I.** General data of newly-diagnosed colorectal cancer patients at a University Hospital in Maceió, Alagoas, Brazil; collected from July 2017 to January 2019

	n	%
Age (mean, SD)	59.00 ± 15.56	
Sex		
Female	14	50.0
Male	14	50.0
School education		
Never studied/Incomplete elementary school	10	35.7
Complete elementary school	7	25.0
Incomplete high school	1	3.6
Complete high school	8	28.6
University education	2	7.1
Marital status		
Single	5	17.9
Married/Stable union	17	60.7
Widowed	4	14.3
Divorced	2	7.1
Family income		
< 1 MW	6	21.4
≥ 1-2 MW	16	57.1
> 2 MW	6	21.4
Drinker/Ex-drinker		
Yes	17	60.7
No	11	39.3
Smoker/Ex-smoker		
Yes	14	50.0
No	14	50.0
Physical activity		
Yes	3	10.7
No	25	89.3
Cancer stage		
Group 1 (0-III)	20	71.4
Group 2 (IV)	8	28.6

MW: minimum wage; SD: standard deviation. Average ± SD was used for continuous variables, and frequency [n (%)] for categorical variables.

compared to those with earlier stages (0-III). These results show that the depletion of adipose tissue proved to be more impacting than muscle catabolism or reduced strength for greater severity of tumor stage. Besides, IL-6 was the only cytokine that was associated with the worst prognosis in these patients, being in this respect more important than TNF-α, IL-8 and IL-17. Similarly, lipid peroxidation did not change with stage tumor progression.

The literature shows delayed diagnoses in CRC patients since it is a silent type of cancer, and most patients frequently underestimate early symptoms such as changes in bowel rhythm (23). A late diagnosis consequently implies cancer progression, disease activity, and hormonal alterations that involve fat mass depletion (24).

According to tumor staging, a relationship of lower adipose reserve – observed in this study as TSF adequacy – was observed

by Agustsson et al. (2012). These authors compared changes in the body composition of newly-diagnosed oncology patients with intestinal obstruction or cachexia. They observed a significant reduction in adipose tissue in both groups, but they found no significant change in muscle mass (25). These findings reinforce the idea that adipose tissue depletion precedes loss of muscle tissue and strength (24,26).

In this study serum IL-6 levels have been associated with the worst tumor stage. Similar data were obtained by Zeng et al. (2017). According to them, IL-6 expression has a positive correlation with tumor stage, and this highlights the importance of these cytokine levels for cancer prognosis (3).

IL-6 is a cytokine produced by monocytes and macrophages (27), and is associated with inflammatory diseases such as cancer (3). Transcription factors mediate its inflammatory effects as NF-κB (nuclear factor kappa B) and STAT3 (signals through transducers and transcription 3) activator. Inflammation mediated by IL-6/NF-κB/STAT3 plays a necessary signaling role in tumor induction. Animal models suggest that IL-6 expression was increased in both the serum and tumoral tissue, and this expression occurred concomitantly with STAT3 activation (28). This tumoral induction promoted by IL-6/STAT3 was also confirmed by *in vitro* studies. Wang et al. (2019) analyzed human CRC cells and observed that IL-6/STAT3 signaling facilitated CRC cell proliferation (29). This fact may be explained by the ability of this cytokine to promote migration and angiogenesis, and to increase the occurrence of metastasis (10). In this way, in the study by Zeng et al. (2017) that analyzed 50 CRC tissue samples, and compared them to the adjacent mucosa, the authors found that IL-6 expression was associated with invasion depth and lymph node commitment, demonstrating the influence of IL-6 levels on CRC metastasis (3).

Furthermore, serum IL-6 levels have been associated with the worst tumor stage, and may be related to lower survival, as observed by Hara et al. (2017), who evaluated the levels of IL-6 in 113 patients with metastatic CRC before chemotherapy. These authors observed a significant reduction in overall survival and progression-free survival among patients with high serum IL-6 levels (30). A similar result was established by Xu et al. (2016), who reported a lower survival in those patients with higher levels of IL-6 (16.6 vs 26.0 months) (12).

Differently from those findings, in the results reported by Yamaguchi et al. (2019), who analyzed 27 different plasma cytokines, among the cytokines that were altered in CRC, as compared to controls, IL-8, IL-17A, and TNF-α were significantly enhanced in the plasma of CRC patients, but not so IL-6 (31).

Besides, the literature has shown that MDA could be higher in patients with advanced cancer, thus being a predictor of cancer (32). We did not find any association between oxidative damage as measured by this biomarker and cancer stage, a fact that may be explained by the recent diagnosis of the study patients. Similarly, Janion et al. (2020) did not show any differences in MDA levels according to cancer stage in CRC patients (33). In turn, it is important to highlight that the intensity of lipid peroxidation can be influenced by lifestyle (34), pre-existing chronic diseases, age, and tumor location (33).

**Table II.** Nutritional assessment and biochemical serum biomarkers, according to tumor stage, of newly-diagnosed colorectal cancer patients treated at a University Hospital in Maceió, Alagoas, Brazil; collected during July 2017 to January 2019

	Tumor stage		<b>p-value</b>
	<b>Group 1 Median (IQR)</b>	<b>Group 2 Median (IQR)</b>	
HGS (kg/f)	30.00 (10.00)	24.00 (13.30)	0.198
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.27 (6.14)	21.95 (5.72)	0.286
Usual BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.50 (7.74)	24.97 (6.21)	0.506
AC adequacy	91.29 (18.40)	79.75 (20.83)	0.077
TSF adequacy	87.13 (38,55)	55.11 (21.32)	0.009
AMC adequacy	95.89 (24.28)	86.93 (21.23)	0.153
IL-6 (pg/mL)	2519.93 (1535.725)	5967.96 (1763.407)	0.002
IL-8 (pg/mL)	55.00 (72.95)	73.33 (128.65)	0.156
IL-17 (pg/mL)	2035.00 (2562.500)	1785.00 (1625.00)	0.325
MDA (ng/μL)	4.55 (2.79)	4.08 (2.13)	0.357
TNF-α (pg/mL)	231.25 (196.75)	187.50 (220.63)	0.338

Mann-Whitney nonparametric test: data expressed as median and interquartile range (IQR). Group 1: tumor stage 0-III; Group 2: tumor stage IV; AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; BMI: body mass index; HGS: handgrip strength; IL: interleukin; MDA: malondialdehyde; TNF-α: tumor necrosis factor alpha; TSF: triceps skinfold.

**Table III.** Association of anthropometric, functional, inflammatory, and oxidative variables with cancer stage of newly-diagnosed colorectal cancer patients at a university hospital in Maceió, Alagoas, Brazil, from July 2017 to January 2019

	<b>OR</b>	<b>CI (95 %)</b>	<b>p-value</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.860	0.649-1.140	0.294
AC Adequacy	0.921	0.832-1.020	0.115
TSF Adequacy	0.929	0.870-0.993	0.029
AMC Adequacy	0.962	0.880-1.052	0.399
HGS (kg/f)	0.878	0.728-1.060	0.175
IL-6 (pg/mL)	1.001	1.000-1.002	0.012
IL-8 (pg/mL)	1.011	0.993-1.029	0.245
IL-17 (pg/mL)	1.000	0.999-1.000	0.361
TNF-α (pg/mL)	0.993	0.979-1.006	0.284
MDA (ng/μL)	0.620	0.294-1.307	0.209

Binary logistic regression, adjusted for sex and age. AC: arm circumference; AMC: arm muscle circumference; BMI: body mass index; CI: confidence interval; HGS: handgrip strength IL: interleukin; MDA: malondialdehyde; OR: odds ratio; TNF-α: tumor necrosis factor alpha; TSF: triceps skinfold.

Considering the complexity of CRC (different populations studied, different stages of disease), associated with the various inflammatory mechanisms involved in the onset and progression of the disease, a comparison of results between the various studies available represents a challenge.

## CONCLUSION

The increase in IL-6 levels and the reduction in TSF adequacy enhanced the chances for newly-diagnosed CRC patients of having an advanced cancer stage, showing that inflammatory biomarkers and adipose tissue measurements can be useful for CRC prognosis, and may contribute to CRC screening and diagnosis. The oxidative damage biomarker (MDA), muscle mass (AMC), current weight (BMI), and functional assessment (HGS) were not found to correlate with cancer stage or severity.

Despite a small sample size, the present study suggests the power of IL-6 and TSF, and supports that inflammatory biomarkers and adipose tissue measurements can help healthcare professionals identify advanced stages of cancer in clinical practice, detecting deficiencies early and also contributing to nutritional cancer care.

Additionally, IL-6 could be a therapeutic target for cancer treatment. Further studies need to be conducted in patients newly diagnosed with CRC, and with advanced-stage CRC, to delimit a cut-off point for different populations, as well as the impact of inflammation modulation in cancer on disease progression and body composition.

## REFERENCES

1. WHO. WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. Liu H, Liu X, Zhang C, Zhu H, Xu Q, Bu Y, et al. Redox imbalance in the development of colorectal cancer. *J Cancer* 2017;8(9):1586-97. DOI: 10.7150/jca.18735
3. Zeng J, Tang ZH, Liu S, Guo SS. Clinicopathological significance of over-expression of interleukin-6 in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2017;23(10):1780-6. DOI: 10.3748/wjg.v23.i10.1780
4. Nishiyama VKG, Albertini SM, Moraes CMZG de, Godoy MF de, Netinho JG. Malnutrition and clinical outcomes in surgical patients with colorectal disease. *Arq Gastroenterol* 2018;55(4):397-402. DOI: 10.1590/s0004-2803.201800000-85
5. Perše M. Oxidative stress in the pathogenesis of colorectal cancer: Cause or consequence? *Biomed Res Int* 2013;2013. DOI: 10.1155/2013/725710
6. Vasconcelos SML, Goulart MOF, Moura JB de F, Manfredini V, Benfato M da S, Kubota LT. Espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, antioxidantes e marcadores de dano oxidativo em sangue humano: principais métodos analíticos para sua determinação. *Quim Nova* 2007;30(5):1323-38. DOI: 10.1590/S0100-40422007000500046
7. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem* 2017;86:715-48. DOI: 10.1146/annurev-biochem-061516-045037
8. Mendonça PDS, Carioca AAF, Maia FMM. Interações entre estresse oxidativo , terapia utilizada e estadiamento em pacientes com câncer colorretal. *Rev Bras Cancerol* 2014;60(2):129-34. DOI: 10.32635/2176-9745.RBC.2014v60n2.477
9. Chatterjee S. Chapter Two - Oxidative Stress, Inflammation, and Disease. In: Dziubla T, Butterfield DA, editors. *Oxidative Stress and Biomaterials*. Academic Press; 2016. p. 35-58. DOI: 10.1016/B978-0-12-803269-5.00002-4
10. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The role of interleukins in colorectal cancer. *Int J Biol Sci* 2020;16(13):2323-39. DOI: 10.7150/ijbs.46651
11. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr* 2017;36(5):1187-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017
12. Xu J, Ye Y, Zhang H, Szmitkowski M, Mäkinen MJ, Li P, et al. Diagnostic and prognostic value of serum interleukin-6 in colorectal cancer. *Med (United States)* 2016;95(2):1-10. DOI: 10.1097/MD.0000000000002502
13. Xiao YC, Yang Z Bin, Cheng XS, Fang XB, Shen T, Xia CF, et al. CXCL8, overexpressed in colorectal cancer, enhances the resistance of colorectal cancer cells to anoikis. *Cancer Lett* 2015;361(1):22-32. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.021
14. Razi S, Baradaran Noveiry B, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. IL-17 and colorectal cancer: From carcinogenesis to treatment. *Cytokine* 2019;116:7-12. DOI: 10.1016/j.cyto.2018.12.021
15. Grimm M, Lazariotou M, Kircher S, Höfelmayr A, Germer CT, von Rahden BHA, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is associated with positive lymph node status in patients with recurrence of colorectal cancer—indications for anti-TNF- $\alpha$  agents in cancer treatment. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2010;33(3):151-63. DOI: 10.3233/ACP-CLO-2010-0539
16. Steemburgo T, Averbuch NC, Belin CHS, Behling EB. Hand Grip Strength and nutritional status in hospitalized oncological patients. *Rev Nutr* 2018;31(5):489-99. DOI: 10.1590/1678-986520180005000
17. Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget* 2017;8(45):79884-96. DOI: 10.18632/oncotarget.20168
18. WHO. WHO Expert Committee on Physical Status : the Use and Interpretation of Anthropometry. WHO technical report series: 854; 1995. p. 1-463. Available from: [http://www.who.int/childgrowth/publications/physical\\_status/en/](http://www.who.int/childgrowth/publications/physical_status/en/)
19. Lipschitz DA. Screening for nutritional status in the elderly. *Prim Care [Internet]* 1994;21(1):55-67. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/8197257>. DOI: 10.1016/S0095-4543(21)00452-8
20. Kuczmarski MF, Kuczarisk RJ NM. Descriptive anthropometric reference data for older Americans. *J Am Diet Assoc* 2000;100:59-66. DOI: 10.1016/S0002-8223(00)00021-3
21. Frisancho A. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Michigan U de, editor; 1990. p. 189. DOI: 10.3998/mpub.12198
22. Frisancho A. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:77-97. DOI: 10.1093/ajcn/34.11.2540
23. Zarcos-Pedrinaci I, Téllez T, Rivas-Ruiz F, Del Carmen Padilla-Ruiz M, Alcaide J, Rueda A, et al. Factors associated with prolonged patient-attributable delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Cancer Res Treat* 2018;50(4):1270-80. DOI: 10.4143/crt.2017.371
24. Ebadi M, Mazurak VC. Evidence and mechanisms of fat depletion in cancer. *Nutrients* 2014;6(11):5280-97. DOI: 10.3390/nu6115280
25. Agustsson T, Wikrantz P, Rydén M, Brismar T, Isaksson B. Adipose tissue volume is decreased in recently diagnosed cancer patients with cachexia. *Nutrition* 2012;28(9):851-5. DOI: 10.1016/j.nut.2011.11.026
26. Moreau J, Ordan MA, Barbe C, Mazza C, Perrier M, Botzen D, et al. Correlation between muscle mass and handgrip strength in digestive cancer patients undergoing chemotherapy. *Cancer Med* 2019;8(8):3677-84. DOI: 10.1002/cam4.2238
27. Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med* 2008;14(3):109-19. DOI: 10.1016/j.molmed.2007.12.007
28. Jiang F, Liu M, Wang H, Shi G, Chen B, Chen T, et al. Wu Mei Wan attenuates CAC by regulating gut microbiota and the NF- $\kappa$ B/IL6-STAT3 signaling pathway. *Biomed Pharmacother* 2020;125:109982. DOI: 10.1016/j.biopharm.2020.109982
29. Wang G, Wang Q, Huang Q, Chen Y, Sun X, He L, et al. Upregulation of mtSSB by interleukin-6 promotes cell growth through mitochondrial biogenesis-mediated telomerase activation in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2019;144(10):2516-28. DOI: 10.1002/ijc.31978
30. Hara M, Nagasaki T, Shiga K, Takahashi H, Takeyama H. High serum levels of interleukin-6 in patients with advanced or metastatic colorectal cancer: the effect on the outcome and the response to chemotherapy plus bevacizumab. *Surg Today* 2017;47(4):483-9. DOI: 10.1007/s00595-016-1404-7
31. Yamaguchi M, Okamura S, Yamaji T, Iwasaki M, Tsugane S, Shetty V, et al. Plasma cytokine levels and the presence of colorectal cancer. *PLoS One* 2019;14(3):1-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0213602
32. Rašić I, Rašić A, Alšamija G, Radović S. The relationship between serum level of malondialdehyde and progression of colorectal cancer. *Acta Clin Croat* 2018;57(3):411-6. DOI: 10.20471/acc.2018.57.03.02
33. Janion K, Szczepańska E, Nowakowska-zajdel E, Strzelczyk J, Copija A. Selected oxidative stress markers in colorectal cancer patients in relation to primary tumor location—a preliminary research. *Med* 2020;56(2):1-12. DOI: 10.3390/medicina56020047
34. Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Blood oxidative stress biomarkers: influence of sex, exercise training status, and dietary intake. *Gend Med* 2008;5(3):218-28. DOI: 10.1016/j.genm.2008.07.002



## Trabajo Original

Epidemiología y dietética

### Estimación de la masa grasa por medio de indicadores antropométricos en jóvenes con síndrome de Down

*Estimation of fat mass by anthropometric indicators in young people with Down syndrome*

Rossana Gómez-Campos<sup>1</sup>, Rubén Vidal-Espinoza<sup>2</sup>, Luis Felipe Castelli-Correia de Campos<sup>3</sup>, Anderson Marques de Moraes<sup>4</sup>, Evandro Lázari<sup>5</sup>, Wilbert Cossio Bolaños<sup>6</sup>, Luis Urzúa Alul<sup>7</sup>, José Sulla-Torres<sup>8</sup> y Marco Cossio Bolaños<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Diversidad e Inclusividad Educativa. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile. <sup>2</sup>Universidad Católica Silva Henríquez. Santiago, Chile. <sup>3</sup>Universidad del Bío Bío. Chillán, Chile. <sup>4</sup>Facultad de Educación Física. Pontificia Universidad Católica de Campinas. São Paulo, Brasil. <sup>5</sup>Facultad de Ciencias Aplicadas. Universidad Estadual de Campinas. São Paulo, Brasil. <sup>6</sup>Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú. <sup>7</sup>Escuela de Kinesiología. Facultad de Salud. Universidad Santo Tomás. Chile. <sup>8</sup>Universidad Nacional de San Agustín de Arequipa. Arequipa, Perú. <sup>9</sup>Departamento de Ciencias de la Actividad Física. Universidad Católica del Maule. Talca, Chile

#### Resumen

**Introducción:** la evaluación de la composición corporal es relevante y útil para diseñar intervenciones de estilos de vida saludables y estrategias nutricionales.

**Objetivos:** verificar las relaciones existentes entre los indicadores de adiposidad y la masa grasa (MG), y validar ecuaciones que permitan predecir la MG en jóvenes con síndrome de Down (SD).

**Métodos:** se efectuó un estudio transversal en 48 jóvenes con SD (24 hombres y 24 mujeres). Se evaluaron el peso, la estatura, la circunferencia de la cintura (CC) y la circunferencia de la cadera (CCa). Se calcularon el índice de masa corporal (IMC), el índice de adiposidad corporal (IAC), el índice cintura-cadera (ICC) y el índice cintura-estatura (ICE). Se evaluó la MG mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA).

**Resultados:** la edad de los hombres era de  $19,3 \pm 3,0$  años y la de las mujeres de  $18,9 \pm 1,9$  años; el peso era de  $73,6 \pm 14,3$  kg en los hombres y de  $75,8 \pm 20,3$  kg en las mujeres; finalmente, la estatura de los hombres era de  $168,9 \pm 6,5$  cm y la de las mujeres de  $156,3 \pm 6,2$  cm. En los hombres, las correlaciones entre la MG (DXA) y los parámetros IMC, CC, CCa, ICE, IAC e ICE oscilaron entre  $r = 0,01$  y  $r = 0,89$ ; en las mujeres, entre  $r = 0,10$  y  $r = 0,97$ . Las correlaciones más altas se observaron con el IMC y la CC en ambos sexos (hombres,  $r = 0,78$  a  $0,92$  y mujeres,  $r = 0,83$  a  $0,97$ ). Se generaron ecuaciones de regresión para estimar la MG en los hombres ( $R^2 = 84\%$ ) y en las mujeres ( $R^2 = 96\%$ ). Se calcularon los percentiles de MG según la DXA y con cada ecuación.

#### Palabras clave:

Masa grasa.  
Antropometría.  
Síndrome de Down.  
Ecuaciones. Jóvenes.

**Conclusiones:** hubo correlaciones positivas significativas del IMC y la CC con la MG. Estos indicadores fueron determinantes para desarrollar ecuaciones que estiman la MG de los jóvenes con SD. Los resultados sugieren su uso y aplicación para evaluar, clasificar y monitorizar los niveles de adiposidad corporal en contextos clínicos y epidemiológicos.

Recibido: 18/01/2021 • Aceptado: 04/03/2021

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribuciones de los autores: MCB, RGC, AM y EL diseñaron el estudio, interpretaron los resultados, redactaron y revisaron el manuscrito. RVE, RGC, MCB, LFCC y LUA coordinaron la extracción de datos y realizaron los análisis. MCB, RGC, WCB, AM, EL y JST prepararon el manuscrito. Todos los autores realizaron una revisión crítica del manuscrito, aprobaron la versión final y están de acuerdo en que la autora para correspondencia es la responsable de la comunicación.

Gómez-Campos R, Vidal-Espinoza R, Castelli-Correia de Campos LF, Marques de Moraes A, Lázari E, Cossio Bolaños W, Urzúa Alul L, Sulla-Torres J, Cossio Bolaños M. Estimación de la masa grasa por medio de indicadores antropométricos en jóvenes con síndrome de Down. Nutr Hosp 2021;38(5):1040-1046

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03524>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

Rossana Gómez Campos. Universidad Católica del Maule. Av San Miguel 3605. Talca, Maule. Chile  
e-mail: rossauunicamp@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** the assessment of body composition is relevant and useful for designing interventions for healthy lifestyles and nutritional strategies.

**Objective:** our goal was to verify the relationships between adiposity indicators with fat mass (FM), and to validate equations that allow predicting FM in young people with Down syndrome (SD).

**Methods:** a cross-sectional study was carried out in 48 young people with DS (24 men and 24 women). Weight, height, waist circumference (WC), and hip circumference (HC) were evaluated. Body mass index (BMI), body adiposity index (BAI), waist-to-hip index (WHi), and waist-to-height index (WHiR) were calculated. FM was evaluated by dual energy X-ray absorptiometry (DXA).

**Results:** age in men was  $19.3 \pm 3.0$  years, and in women it was  $18.9 \pm 1.9$  years; weight was  $73.6 \pm 14.3$  kg in men and  $75.8 \pm 20.3$  kg in women, and height in men was  $168.9 \pm 6.5$  cm, and in women it was  $156.3 \pm 6.2$  cm. In males the correlations between FM (DXA) with BMI, WC, HC, WHiR, BAI and WHiR ranged from  $r = 0.01$  to  $r = 0.89$ , and in females from  $r = 0.10$  to  $r = 0.97$ . The highest correlations were observed with BMI and WC in both sexes (males  $r = 0.78$  to  $0.92$ , and females  $r = 0.83$  to  $0.97$ ). Regression equations were generated to estimate FM in males ( $R^2 = 84\%$ ) and in females ( $R^2 = 96\%$ ). Percentiles were calculated for MG per DXA and for each equation.

**Conclusions:** there were significant positive correlations between BMI and WC with FM. These indicators were decisive for developing equations that estimate FM in young people with DS. The results suggest its potential use and application to evaluate, classify and monitor body fat levels in clinical and epidemiological contexts.

**Keywords:**

Fat mass.  
Anthropometry. Down syndrome. Equations. Youngsters.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente y común, y se asocia con anomalías en varios órganos, incluyendo el sistema nervioso central, el esqueleto y el sistema endocrino (1).

Dentro de los factores que afectan la salud de los adultos con SD destaca el alto contenido de grasa corporal (2). De hecho, el sobrepeso y la obesidad se caracterizan en los jóvenes con SD por un mayor aumento del tejido adiposo durante la infancia, la adolescencia y la adultez. Estos factores se asocian con la resistencia a la insulina, el metabolismo de la glucosa, las concentraciones de lípidos en el suero, la presión arterial elevada (3), las enfermedades cerebrovasculares, el cáncer y la osteoartritis (4), entre otras.

Por lo tanto, la evaluación de la composición corporal en esta población es relevante y debe basarse en mediciones precisas del porcentaje de grasa y de la masa grasa (5). Esta información es extremadamente útil para los profesionales que diseñan intervenciones de estilos de vida saludables, programas de ejercicios físicos y estrategias nutricionales para las personas con SD (6,7).

En ese sentido, el desarrollo de un método preciso y exacto para evaluar la masa grasa sería una herramienta importante para los profesionales que trabajan con esta población específica. De hecho, varios estudios internacionales han propuesto ecuaciones de regresión para predecir el porcentaje de grasa en los niños (8), jóvenes y adultos con SD (2,5,9); sin embargo, no se han encontrado estudios nacionales ni internacionales que permitan evaluar la masa grasa (MG) de los jóvenes con SD. Además, estas investigaciones no abarcan un amplio rango de edades, por lo que el uso y la aplicación en muestras chilenas podrían estar limitados para algunas edades específicas, puesto que el periodo de educación de los adultos chilenos con necesidades educativas especiales comienza a partir de los 18 y dura hasta los 26 años, respectivamente.

Por otro lado, algunas características físicas como la baja estatura, el exceso de peso y las proporciones corporales alteradas podrían afectar a los resultados de adiposidad corporal obtenidos por medio de indicadores antropométricos tradicionales (10).

Además, basados en las recomendaciones del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades CDC-2012 (11), donde el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC) deben utilizarse con frecuencia para medir el sobrepeso y la obesidad en diferentes poblaciones, este estudio supone que los indicadores de adiposidad corporal como el IMC, la CC, la circunferencia de la cadera (CCa), el índice cintura-estatura (ICE), el índice cintura-cadera (ICC) y el índice de adiposidad corporal (IAC) podrían ser predictores de la MG de los jóvenes de ambos sexos con SD.

Por lo tanto, este estudio tiene como objetivo verificar las relaciones entre los indicadores de adiposidad y la MG, y validar las ecuaciones que permitan predecir la MG en los jóvenes con SD. Para el desarrollo de las ecuaciones se utilizó como método de referencia la absorciometría de rayos X de doble energía o DXA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO Y MUESTRA

Se efectuó un estudio transversal en 48 jóvenes con SD (24 hombres y 24 mujeres). La muestra se reclutó a partir de tres centros escolares de la provincia de Talca (Chile). El rango de edad oscila entre los 18 y los 26 años. La selección de la muestra fue no probabilística. Se invitó a los sujetos a participar voluntariamente. Los jóvenes desarrollaban talleres en sus centros escolares y asistían una vez por semana a clases de educación física.

Los padres y/o tutores otorgaron su consentimiento informado para participar en la investigación. El protocolo del estudio se explicó a padres e hijos para dar a conocer el objetivo del estudio y las evaluaciones que se realizarían en él. Se incluyeron en el estudio todos los sujetos que completaron las pruebas antropométricas y se sometieron a la prueba de la absorciometría de rayos X de doble energía o DXA. Se excluyeron los que no estaban dentro del rango de edad establecido y los que no pudieron permanecer en reposo durante la prueba de la DXA.

El estudio se efectuó de acuerdo con la Declaración de Helsinki para seres humanos. Además, fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Autónoma de Chile (número de aprobación: 2413).

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

La recopilación de datos se efectuó en un laboratorio cerrado (22-24 °C) de la Universidad Autónoma de Chile. Las evaluaciones se llevaron a cabo durante los meses de abril y mayo de 2017, de lunes a viernes, de 8:30 a 12:30 horas. Todos los jóvenes eran transportados al centro de ida y vuelta para ser evaluados. La información referente a la edad, el sexo y el síndrome de Down se recibió a partir de las fichas de matrícula proporcionadas por la dirección de cada colegio.

Las variables antropométricas fueron medidas por un solo evaluador con amplia experiencia. Se utilizó el protocolo estandarizado por la Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (ISAK) (12). La masa corporal (kg) se evaluó sin calzado, con pantalón corto y camiseta, utilizando una balanza digital (Tanita) con una precisión de 100 g y una escala de 0 a 150 kg. La estatura (cm) se evaluó de acuerdo al plano de Francfort sin zapatos, utilizando un estadiómetro de aluminio de marca Seca graduado en milímetros, con una escala de 0-250 cm. La CC (cm) se midió en el punto medio entre las costillas inferiores y la parte superior de la cresta ilíaca, y la CCa en la máxima protuberancia posterior de los glúteos (5 centímetros por debajo de la cintura). Se utilizó para ambas variables una cinta métrica Seca de metal, graduada en milímetros, con una precisión de 0,1 cm. Las variables antropométricas se evaluaron dos veces. El error técnico de medida (ETM) intraevaluador osciló entre el 1,5 % y el 2,2 %.

Se calcularon los siguientes índices: índice de masa corporal (IMC = peso/estatura<sup>2</sup>), índice cintura-cadera (ICCa = circunferencia de la cintura / circunferencia de la cadera), índice cintura-estatura (ICE) e índice de adiposidad corporal (IAC = (circunferencia de cadera en cm / estatura en m)<sup>1,5</sup> - 18) (13).

El análisis de la composición corporal se efectuó por medio de la absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) (Lunar Prodigy; General Electric, Fairfield, CT, EUA). Se efectuaron escaneos de cuerpo total. Se registraron las variables de masa magra (MM), masa grasa (MG) y masa ósea (MO). Un evaluador con amplia experiencia efectuó los escaneos con ayuda de un auxiliar para ayudar al participante a subir y bajar del equipo. Previamente se advirtió y se procedió a retirar las joyas y los objetos metálicos de cualquier tipo que pudieran impedir el escaneo.

El procedimiento consistió en que cada sujeto se recostase en la plataforma de exploración en posición supina con los brazos y las piernas extendidos. Los tobillos, paralelos y juntos, se ataron con un cinturón de velcro para asegurar una posición estándar. La exploración con DXA duró aproximadamente de 5-6 minutos para cada paciente. El 15 % de la muestra estudiada (7 sujetos, 4 hombres y 3 mujeres) se escaneó dos veces para garantizar el error técnico de medida (ETM = 1,1 a 1,4 %). La evaluación del cuerpo total mostró un ETM entre el 1,5 y el 2,5 %. El equipo

se calibró todos los días antes del inicio de cada evaluación de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

## ESTADÍSTICA

Los datos pasaron por la prueba de normalidad (Shapiro-Wilk). Se efectuaron cálculos de estadística descriptiva (promedio, desviación estándar, rango). Las comparaciones entre ambos sexos se efectuaron por medio del test de la "t" para muestras independientes. Se utilizó el coeficiente de regresión múltiple de Pearson para relacionar las variables antropométricas, los indicadores y la MG. Se desarrollaron tres modelos de regresión simple y múltiple por pasos para generar ecuaciones de regresión en ambos sexos. Los modelos se analizaron por medio del R<sup>2</sup>, el error estándar de estimación (EEE), la tolerancia y el factor de inflación de la varianza (FIV). También se utilizó el índice de reproducibilidad deseable (IRD) (14). Este enfoque evalúa el grado de acuerdo a partir del coeficiente de correlación de concordancia (CCC) en términos de precisión (P) y exactitud (E). Los modelos creados se compararon por medio del test de la "t" para muestras relacionadas. Se calcularon percentiles (p3, p5, p10, p15, p25, p50, p75, p85, p90 y p95). El nivel de significancia adoptado fue de 0,05. Los cálculos se efectuaron en planillas de Excel, en el programa de SPSS, versión 16.0, y en el MedCalc 11.1.0.

## RESULTADOS

Las variables que caracterizan a los jóvenes con SD se observan en la tabla I. Hubo diferencias significativas entre ambos sexos en la estatura ( $p = 0,00$ ), la CCa ( $p = 0,002$ ), el IMC ( $p = 0,006$ ), el ICE ( $p = 0,006$ ), el IAC ( $p = 0,000$ ), el ICC ( $p = 0,002$ ), la MG ( $p = 0,000$ ) y la MM ( $p = 0,000$ ). Por el contrario, no se observaron diferencias en la edad ( $p = 0,595$ ), el peso ( $p = 0,670$ ), la CC ( $p = 0,285$ ) y la CMO ( $p = 0,682$ ). En general, los hombres presentaban una mayor estatura y más MM; sin embargo, las mujeres presentaban mayores medidas de CCa, IMC, ICE, IAC, ICCa y MG en relación a los hombres.

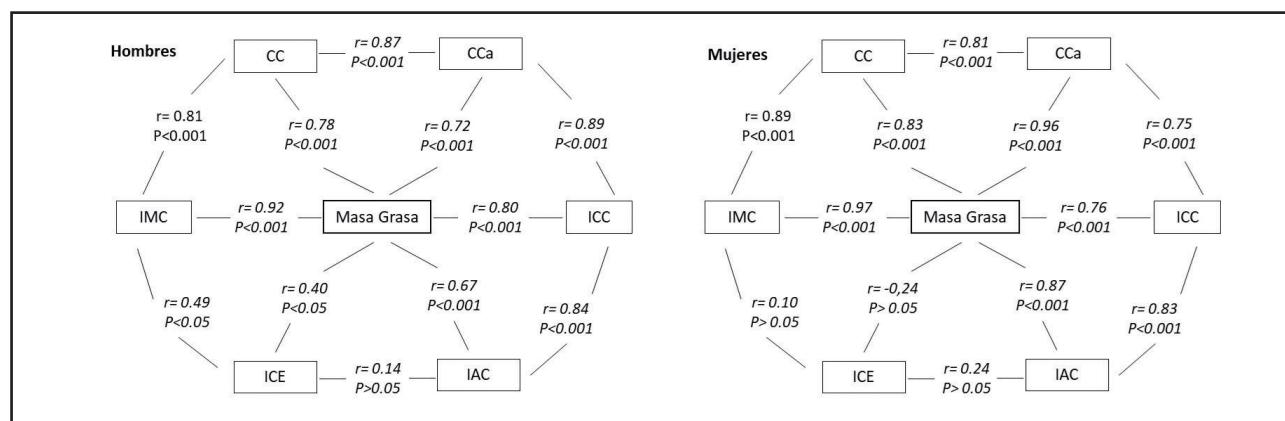
Las relaciones de las variables antropométricas y los índices antropométricos con la MG (DXA) se pueden observar en la figura 1. Las correlaciones en los hombres oscilaron entre  $r = 0,01$  y  $r = 0,89$ , mientras que en las mujeres fueron de  $r = 0,10$  a  $r = 0,97$ . Las correlaciones más altas se verificaron entre la MG, la CC y el IMC. Por ejemplo, en los hombres fueron de 0,78 a 0,92 y en las mujeres de 0,83 a 0,97 ( $p < 0,001$ ).

Las ecuaciones generadas para predecir la MG en los jóvenes con SD se observan en la tabla II. Se desarrollaron tres ecuaciones en ambos sexos. Estas se basaron en la CC, el IMC y la relación CC-IMC. El mejor modelo predictivo fue la ecuación 3, en la que se incluyen la CC y el IMC. El EEE en ambos sexos fue inferior al 3,4 %, los valores de la tolerancia oscilaron entre 0,21 y 4,80, y el VIF fue inferior a 4,80 en todos los casos. En general no hubo colinealidad en ambas ecuaciones generadas.

**Tabla I.** Características antropométricas y de composición corporal de los jóvenes con síndrome de Down

Variables	Hombres (n = 24)		Mujeres (n = 24)		p	Ambos (n = 48)	
	X	DE	X	DE		X	DE
Edad (años)	19,3	3,0	18,9	1,9	0,595	19,1	2,5
<i>Antropometría</i>							
Peso (kg)	73,6	14,3	75,8	20,3	0,670	74,7	17,4
Estatura (cm)	168,9	6,5	156,3	6,2	0,000	162,6	9,0
CC (cm)	85,9	11,4	90,0	14,6	0,285	87,9	13,1
CCa (cm)	95,6	10,1	108,2	15,5	0,002	101,9	14,4
<i>Índices antropométricos</i>							
IMC	25,77	4,6	30,97	7,6	0,006	28,4	6,7
ICE	0,50	0,1	0,57	0,1	0,006	0,5	0,1
IAC	25,58	4,55	37,43	7,9	0,000	31,5	8,7
ICCa	0,89	0,06	0,83	0,07	0,002	0,9	0,1
<i>Composición corporal (DXA)</i>							
CMO (kg)	1,39	1,05	1,28	0,9	0,682	1,3	1,0
MG (kg)	19,86	8,37	32,40	13,4s	0,000	26,1	12,7
MM (kg)	50,71	7,34	41,30	7,55	0,000	46,0	8,8

X: promedio; DE: desviación estándar; CC: circunferencia de la cintura; CCa: circunferencia de la cadera; IMC: índice de masa corporal.

**Figura 1.**

Relación de la masa grasa con los índices antropométricos en jóvenes con síndrome de Down (CC: circunferencia de la cintura; CCa: circunferencia de la cadera; IMC: índice de masa corporal; IAC: índice de adiposidad corporal; ICC: índice cintura-cadera; ICE: índice cintura-estatura).

**Tabla II.** Ecuaciones predictivas para estimar la masa grasa de los jóvenes con síndrome de Down

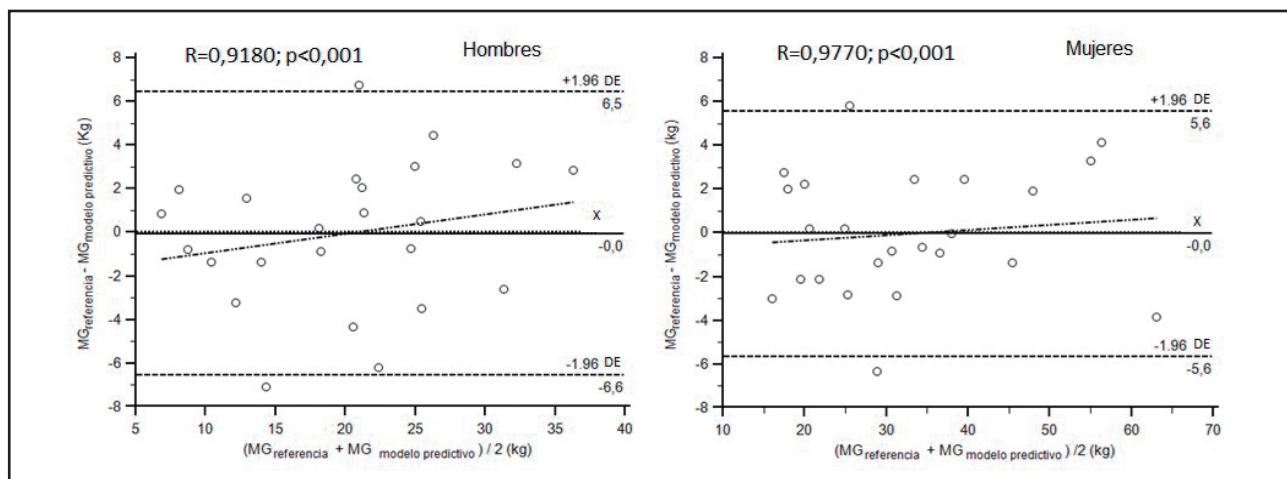
Nº	Ecuaciones	R	R <sup>2</sup>	EEE	p	Tolerancia		VIF	
						IMC	CC	IMC	CC
<b>Hombres</b>									
1	MG = -29,570 + (0,576 * CC)	0,783	0,613	5,3273	0,001	--	--	--	--
2	MG = -23,096 + (1,667 * IMC)	0,915	0,837	3,4555	0,001	--	--	--	--
3	MG = -26,309 + (1,480 * IMC) + (0,094 * CC)	0,92	0,840	3,48	0,001	0,35	2,87	0,35	2,87
<b>Mujeres</b>									
1	MG = -35,864 + (0,759 * CC)	0,828	0,685	7,7024	0,001	--	--	--	--
2	MG = -21,125 + (1,728 * IMC)	0,973	0,947	3,1437	0,001	--	--	--	--
3	MG = -14,933 + (2,020 * IMC) - (0,169 * CC)	0,977	0,955	2,9925	0,001	0,21	4,80	0,21	4,80

MG: masa grasa; IMC: índice de masa corporal; CC: circunferencia de la cintura; EEE: error estándar de estimación; VIF: factor de inflación de la varianza.

**Tabla III.** Valores medios, DE y CCC que caracterizan el acuerdo entre la referencia y las ecuaciones generadas

MG referencia			MG ecuación			Prueba de la "t"	CCC	P	E
X	DE	IC 95 %	X	DE	ICI 95 %				
<b>Hombres</b>									
19,9	8,4	16,32 a 23,39	19,9	7,7	16,66 a 23,15	0,0689 ( $p = 0,94$ )	0,91	0,92	0,99
<b>Mujeres</b>									
32,4	13,4	26,73 a 38,06	32,4	13,1	26,88 a 37,96	0,0514 ( $p = 0,95$ )	0,97	0,98	0,99

X: promedio; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; CCC: coeficiente de correlación de concordancia; P: precisión; E: exactitud.



**Figura 2.**

Análisis de la concordancia (Bland-Altman) entre el método de referencia (DXA) y las ecuaciones generadas para predecir la masa grasa en ambos sexos.

**Tabla IV.** Percentiles de masa grasa para ambos sexos, determinados por DXA y por las ecuaciones de regresión

Percentil	Hombres		Mujeres	
	MG (DXA)	MG (Ecuación)	MG (DXA)	MG (Ecuación)
3	7,22	6,35	14,50	16,09
5	7,49	6,54	15,49	16,31
10	8,68	8,08	18,65	17,21
15	9,56	10,59	18,93	18,49
25	11,40	13,94	20,77	21,06
50	20,52	19,85	29,09	31,52
75	25,32	25,09	40,08	38,24
85	28,91	28,05	50,79	48,52
90	31,92	31,64	57,55	53,82
95	36,73	34,29	60,49	62,32

MG: masa grasa; DXA: absorciometría de rayos X de doble energía.

Las comparaciones de la MG medida con el método de referencia (DXA) con la MG resultante de las ecuaciones generadas se observan en la tabla III. No hubo diferencias significativas entre ambos métodos ni entre ambos sexos ( $p < 0,001$ ). El CCC de los hombres fue de 0,91 y el de las mujeres de 0,98. Los valores de precisión oscilan entre 0,92 y 0,98, y el de exactitud es de 0,99. Además, ambas ecuaciones reflejan una amplia gama de límites de acuerdo entre el método de referencia (DXA) y las ecuaciones generadas. En los hombres varían entre -6,6 y 6,5 kg y en las mujeres entre -5,6 y 5,6 kg. Las correlaciones fueron altamente significativas en ambos sexos; por ejemplo, en hombres,  $r = 0,918$  ( $p < 0,001$ ) y en mujeres,  $r = 0,977$  ( $p < 0,001$ ).

La distribución de los percentiles de la MG (kg) estimada por DXA y por las ecuaciones de regresión se observa en la tabla IV. Los percentiles p10 a p85, p85 a p95 y >p85 pueden ayudar a clasificar a los individuos como con normopeso, sobrepeso y obesidad.

## DISCUSIÓN

Este estudio tuvo como objetivo inicial verificar las relaciones entre la MG determinada por la DXA y los indicadores antropométricos de IMC, CC, CCA, ICE, ICCa e IAC en jóvenes con SD.

Los resultados han evidenciado que el IMC y la CC son los mejores predictores de la MG en relación al ICE, el ICCa y el IAC. De hecho, varios estudios han reportado correlaciones positivas entre los indicadores de adiposidad corporal en niños y jóvenes con SD (8,10,15).

Al parecer, la combinación de ambos indicadores (IMC y CC) podría dar lugar al desarrollo de ecuaciones de regresión para predecir la MG en los jóvenes con SD, especialmente en estos tiempos donde el sobrepeso y la obesidad son el quinto riesgo principal de muerte a nivel mundial en diversas poblaciones del mundo (16), e incluso se considera la principal causa de mortalidad en adultos con SD (17).

En ese sentido, los indicadores antropométricos son relevantes para estudiar los componentes del cuerpo humano, puesto que se caracterizan por ser métodos no invasivos, cuantitativos y prácticos (18).

Estos indicadores son determinantes para evaluar la adiposidad corporal y pueden ayudar a definir el sobrepeso y la obesidad (19) en diversas poblaciones y etapas de la vida. De hecho, en las poblaciones con SD, la definición de las categorías nutricionales se fundamenta a menudo en las referencias del IMC para cada edad y sexo (20-22); de esa forma, su uso de forma individual podría originar inconsistencias en la interpretación de los resultados, por lo que la inclusión de la CC es inminente, dado que para una evaluación precisa es necesaria la combinación de mediciones antropométricas (18), con lo cual es posible reducir los sesgos durante la evaluación de la MG.

Por lo tanto, la estimación de la composición corporal, especialmente de la masa grasa subcutánea, se ha convertido en un importante foco de investigación entre los estudiosos y profesionales de la salud (23), lo que explica que, hasta la fecha, varios estudios continúen desarrollando ecuaciones de regresión para predecir el porcentaje de grasa y la MG en los niños y adolescentes con SD (5,7,8).

En este sentido, esta investigación, tras verificar las asociaciones entre la MG (DXA), el IMC y la CC, buscó validar ecuaciones de regresión para estimar la MG en jóvenes con SD de Chile. Los resultados han reflejado dos modelos (uno para cada sexo), donde se utilizaron como predictores el IMC y la CC. En ambas ecuaciones no hubo colinealidad, y las ecuaciones predicen entre un 84 % y un 96 %. Los valores de VIF reportados en este estudio fueron muy inferiores a los establecidos como límites superiores (24).

Otros estudios han reportado porcentajes de explicación del 60-90 % (6,8,25), valores que son inferiores a los descritos en este estudio. Además, estas investigaciones no reportaron valores de precisión y exactitud, lo que limita su uso y aplicación en los jóvenes con SD. Sin embargo, esta investigación reportó elevados valores de precisión (0,91-0,97) y exactitud (0,99), y además, los límites de acuerdo son amplios para ambas ecuaciones propuestas, lo que garantiza una elevada validez y reproducibilidad.

Estos hallazgos también indican que no hubo diferencias significativas entre el criterio de referencia y las ecuaciones generadas, y los coeficientes de correlación intraclass son elevados (CCI = 0,92 a 0,97). Por lo tanto, las ecuaciones basadas en

variables e índices antropométricos, independientemente de la población propuesta, disminuyen significativamente el costo y el tiempo dedicados a las evaluaciones físicas (8) y permiten agilizar las evaluaciones de grandes poblaciones. También puede considerarse como un método de campo alternativo y práctico que permite estimar la MG de forma no invasiva en jóvenes con SD.

En general, el predominio del sobrepeso y la obesidad en la población con SD es evidente; sin embargo, las causas se desconocen, aunque sus determinantes son multifactoriales: por ejemplo, destacan como factores la actividad física reducida, la hipotonía muscular y la conducta alimentaria alterada (26). Por ello, es relevante contar con herramientas que sirvan para determinar, clasificar y monitorizar los niveles de MG en la evaluación clínica y/o epidemiológica. Para ello es necesario contar con herramientas tales como los percentiles para categorizar la MG. Estos puntos de corte, por lo general, se adoptan según las sugerencias descritas por el Centro para el Control de Enfermedades y Prevención de los Estados Unidos (27) para clasificar el IMC, la CC y los pliegues cutáneos, entre otras variables (normopeso entre p10 y p85, sobrepeso entre p85 y p95, obesidad > p95).

Los futuros estudios deberán interesarse en identificar otras variables e índices antropométricos como posibles predictores de la adiposidad corporal, y en verificar la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte establecidos en este estudio. También es necesario controlar los niveles de actividad física y los hábitos de alimentación, pues estas variables son determinantes de los niveles de adiposidad corporal en los jóvenes con y sin SD.

También es relevante destacar que este es el primer estudio efectuado en Chile que propone ecuaciones de MG validadas por medio del patrón oro (DXA), lo que asegura una alta precisión y un mínimo sesgo durante la medición. Los cálculos pueden realizarse en el siguiente enlace de la Red: [http://reidebihu.net/adipos\\_sd.php](http://reidebihu.net/adipos_sd.php)

## CONCLUSIÓN

Este estudio concluye que hubo correlaciones positivas y fuertes del IMC y la CC con la MG. Estos indicadores, en conjunto, fueron determinantes para desarrollar ecuaciones capaces de estimar la MG de los jóvenes con SD. Los resultados sugieren su uso y aplicación para evaluar, clasificar y monitorizar los niveles de adiposidad corporal en contextos clínicos y epidemiológicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Myrelid A, Frisk P, Stridsberg M, Annerén G, Gustafsson J. Normal growth hormone secretion in overweight young adults with Down syndrome. *Growth Hormone & IGF Research* 2010;20:174-8.
2. Rossato M, Dellagrana AR, da Costa RM, Bezerra E, Santos J, Rech C. The Accuracy of Anthropometric Equations to Assess Body Fat in Adults with Down Syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2018;31(2):193-9. DOI: 10.1111/jar.12290
3. Casey AF. Measuring body composition in individuals with intellectual disability: a scoping review. *Journal of Obesity* 2013;3:628428.

4. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities* 2014;35:2942-9.
5. Esco MR, Nickerson BS, Russell AR. Comparison of bioelectrical impedance and DXA for measuring body composition among adults with Down syndrome. *Disabil Health J* 2017;10(4):548-51. DOI: 10.1016/j.dhjo.2017.03.009
6. Loveday SJ, Thompson JM, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in young persons with Down syndrome: Validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr* 2012;101(11):e491-5.
7. Nickerson BS, Esco MR, Bicard SC, Russell AR, Williford HN, Schaefer G. Validity of the body adiposity index in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 2015;38:92-6. DOI: 10.1016/j.ridd.2014.12.010
8. Nascimento EF, Souza MK, Rosa TS, Melo GLR, Soares BRA, Sousa FEV, et al. Predictive Equation for Fat Percentage Based on Body Mass Index for Adolescents with Down Syndrome. *JEP online* 2016;19(4):77-84.
9. Loveday SJ, Thompson J, Mitchell EA. Bioelectrical impedance for measuring percentage body fat in Young persons with Down syndrome: validation with dual-energy absorptiometry. *Acta Paediatr* 2012;101(11):e491-5.
10. Gatica-Mandiola P, Vidal-Espinoza R, Gómez-Campos R, Pacheco-Carrillo J, Pino-Valenzuela M, Cossío-Bolaños M. Predictores de adiposidad corporal en jóvenes con síndrome de Down. *Rev Esp Nutr Comunitaria* 2018;24(4).
11. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: United States, 2007-2010. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2012;11(252).
12. International Society for the Advancement of Kinanthropometry (ISAK). International Standards for Anthropometric Assessment. New Zealand; 2001.
13. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG, et al. A better index of body adiposity. *Obesity* 2011;19:1083-9.
14. Lin LI. A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 1989;45:255-68.
15. González C, Silva R, Cerdá G, Isla C, Gómez-Campos R. Relación entre índices de adiposidad corporal con un método de referencia (DXA) en jóvenes con discapacidad intelectual no asociados a síndrome. *Rev.peru.cienc.act.fis. deporte* 2015;2(3):223-8.
16. Rizzuto D, Fratiglioni L. Lifestyle factors related to mortality and survival: a mini-review. *Gerontology* 2014;60:327-35.
17. Torr J, Strydom A, Patti P, Jokenen N. Aging in Down syndrome: morbidity and mortality. *J Policy Prac Intell Disabil* 2010;2:70e81.
18. de Onis M, Habicht JP. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr* 1996;64(4):650-8.
19. Chang ST, Chu CM, Lin PC, Pan KL, Cheng HW, Yang TY, et al. Different degrees of overweight: anthropometric indices in patients with coronary heart disease. *Acta Cardiol* 2009;64:291-6.
20. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Anneren G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Chilhood* 2002;87:97-103.
21. Pastor X, Corretger M, Gassio R, Seres A, Corretger JM. (2004). Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. *DS Revista Medica Internacional sobre el síndrome de Down* 2004;8(3):34-46.
22. Hatch-Stein J, Zemel B, Prasad D, Kalkwarf HJ, Pipan M, Magge S, et al. Body Composition and BMI Growth Charts in Children With Down Syndrome. *Pediatrics* 2016;138(4):e20160541.
23. Jebb SA, Cole TJ, Doman D, Murgatroyd PR, Prentice AM. Evaluation of the novel Tanita body-fat analyser to measure body composition by comparison with a four-compartment model. *Brit J Nutr* 2000;83(2):115-22.
24. Slinker BK, Glantz SA. Multiple regression for physiological data analysis: the problem of multicollinearity. *Am J Physiol* 1985;249:R1-12. DOI: 10.1152/ajpregu.1985.249.1.R1
25. Rossato M, Dellagrana R, Costa RM, Souza Bezerra E, Libardoni dos Santos J, Rech C. The Accuracy of Anthropometric Equations to Assess Body Fat in Adults with Down Syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil* 2018;31(2):193-9.
26. Prasher VP. Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *J Intellect Disabil Res* 1995;39:437-41.
27. Fryar CD, Gu Q, Ogden CL. Anthropometric referencedata for children and adults: United States, 2007-2010.National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 2012;11:1-28. Disponible en: [https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_11/sr11\\_252.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_252.pdf)



## Trabajo Original

Epidemiología y dietética

### Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to evaluate food group intakes among Jordanian children and adolescents

*Validez relativa y reproducibilidad de un cuestionario de frecuencia alimentaria para evaluar la ingesta de grupos de alimentos entre niños y adolescentes jordanos*

Reema F. Tayyem<sup>1</sup>, Samah R. Albataineh<sup>1</sup>, Sabika Allehdan<sup>1</sup>, and Eman Badran<sup>2</sup>

<sup>1</sup>School of Agriculture. Department of Nutrition and Food Technology. The University of Jordan. Amman, Jordan. <sup>2</sup>School of Medicine. Department of Pediatrics. The University of Jordan. Amman, Jordan

### Abstract

**Introduction:** studies of the impact of diet on the prevention and occurrence of diseases in all life stages require a reliable and valid dietary assessment tool for assessing dietary intake.

**Objectives:** this study aimed to develop and evaluate the relative validity and reproducibility of a culturally sensitive quantitative food frequency questionnaire (FFQ) to assess food group intake among Jordanian children and adolescents.

**Methods:** the validation study was carried out on 136 children and adolescents aged between 6 and 18 years who enrolled from selected public and private schools. Fifty of these children and adolescents participated in the reproducibility phase. Food group intake from a quantitative FFQ was compared with food group intake from 24-hour dietary recalls (24h-DRs). Four 24-HRs were collected weekly for one month.

**Keywords:**

Food questionnaire.  
Validity.  
Reproducibility.  
Food intake.  
Children.  
Adolescents.

**Results:** intraclass correlation coefficients between the two FFQs ranged from 0.18 for nuts to 0.98 for tea. De-attenuated and energy-adjusted correlations ranged from 0.08 for nuts to 0.95 for vegetable oils. On average, 46.6 % and 43.6 % of participants were ranked by the FFQ-1 and the 24h-DRs into the same quartile based on their crude and energy-adjusted food group intake, respectively. Bland-Altman plots showed a satisfactory agreement between the two methods for milk and milk products and vegetables.

**Conclusions:** the findings of this study suggested that the developed FFQ has excellent reproducibility and good relative validity for most food groups.

### Resumen

**Introducción:** los estudios sobre el impacto de la dieta en la prevención y aparición de enfermedades en todas las etapas de la vida requieren una herramienta de evaluación dietética confiable y válida para evaluar la ingesta dietética.

**Objetivos:** este estudio tuvo como objetivo desarrollar y evaluar la validez relativa y la reproducibilidad de un cuestionario cuantitativo de frecuencia alimentaria (CFC) culturalmente sensible para evaluar la ingesta de grupos de alimentos entre niños y adolescentes jordanos.

**Métodos:** el estudio de validación se realizó en 136 niños y adolescentes de entre 6 y 18 años matriculados en escuelas públicas y privadas seleccionadas. Cincuenta de estos niños y adolescentes participaron en la fase de reproducibilidad. La ingesta del grupo de alimentos de un CFC cuantitativo se comparó con la ingesta del grupo de alimentos de los recordatorios dietéticos de 24 horas. Se recogieron cuatro recordatorios de 024 horas semanales durante un mes.

**Resultados:** los coeficientes de correlación intraclasa entre los dos CFC variaron de 0,18 para las nueces a 0,98 para el té. Las correlaciones atenuadas y ajustadas por energía variaron de 0,08 para las nueces a 0,95 para los aceites vegetales. En promedio, el 46,6 % y el 43,6 % de los participantes fueron clasificados por el CFC-1 y el 24h-DR en el mismo cuartil en función de la ingesta de grupo de alimentos crudos y ajustados por energía, respectivamente. Los gráficos de Bland-Altman mostraron una concordancia satisfactoria entre los dos métodos para la leche y los productos lácteos y las hortalizas.

**Conclusiones:** los hallazgos de este estudio sugirieron que el CFC desarrollado tiene una excelente reproducibilidad y una buena validez relativa para la mayoría de los grupos de alimentos.

**Palabras clave:**

Cuestionario de  
alimentos. Validez.  
Reproducibilidad.  
Ingesta de alimentos.  
Niños. Adolescentes.

Received: 01/02/2021 • Accepted: 26/03/2021

*Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.*

Tayyem RF, Albataineh SR, Allehdan S, Badran E. Relative validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to evaluate food group intakes among Jordanian children and adolescents. Nutr Hosp 2021;38(5):1047-1057

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03528>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

**Correspondence:**

Reema F. Tayyem. School of Agriculture. Department of Nutrition and Food Technology. The University of Jordan. Amman, Jordan  
e-mail: r\_tayyem@yahoo.com

## INTRODUCTION

The childhood period, especially the ages between 6 and 12 years, is a period characterized by physical, cognitive, and social development. In this period children consolidate their personality, which they acquired during the preschool period or early childhood and will undergo dramatic changes during adolescence (1). These years of childhood represent a physical, cognitive, and social-emotional basis for lifelong health, learning, and well-being, which will prepare them for a healthy adolescence and adulthood. Thus, prevention efforts in early and middle childhood can give rise to lifelong benefits (2,3).

Diet is very important as the imbalance between energy intake and energy expenditure is one of the factors implicated in childhood obesity (4). Many vitamin and mineral deficiencies are reported to be associated with increased BMI (5), as well as with carbohydrates (6), dietary fat (7), and proteins (8).

Dietary assessments as well as collecting accurate dietary information about dietary habits and nutrient intakes are a big challenge in children. It is essential to identify predictors and outcomes of children's diets to determine the targets for developing and evaluating interventions, and for understanding the processes of behavioral change (9). The accuracy of children's self-reports may be scarce due to cognitive factors, as most children have problems with memory or recall of food intake, inability to estimate the portion sizes they eat, and other problems (10,11). Therefore, surrogate reporting by parents, caregivers, or a combination of the above is necessary. Many different methods were developed for dietary assessment such as the 24-hour recall, food records, food frequency questionnaire (FFQ), and diet history (12). FFQs are one of the most appropriate methods that can be used in large-scale epidemiological studies as it is considered a simple, easy to administer tool that is less intrusive and has less respondent burden than other methods. It is relatively inexpensive and does not need highly trained interviewers (12). However, FFQs should be validated for the selected group of population to ensure accuracy in collecting data regarding dietary intake (13). However, due to differences in food types, accessibility, and preferences between populations, developing and validating a FFQ specific for a given population is a prerequisite to use this FFQ to assess diet among said population (14).

Few studies were found to examine the reproducibility and validity of a FFQ to estimate the intake of food groups among children and adolescents in various countries (15,16). Moreover, there are no available studies for developing and validating FFQs to assess the intake of food groups among children and adolescents in the Arab world. Therefore, developing a reliable and valid FFQ to estimate the intake of food groups among children and adolescents in Jordan is essential. The present study aimed to develop and test the reproducibility and relative validity of an FFQ for estimating intakes of food groups among Jordanian children and adolescents.

## MATERIALS AND METHODS

### STUDY DESIGN AND PARTICIPANT DESCRIPTION

This was a validation study conducted at public and private schools in the Greater Amman area, Jordan, from September 2017 to May 2018. One hundred and thirty-six children and adolescents aged between 6 and 18 years were approached to participate in this validation study. The obtained sample size was in accordance with the sample size recommendations for FFQ validation studies that guidelines suggest, namely 50 to 100 participants per demographic group (17). Twelve schools were randomly selected from the Ministry of Education list of schools in the Greater Amman area; 7 public schools (3 schools from East Amman and 4 schools from West Amman) and 5 private schools (3 schools from East Amman and 2 schools from West Amman). All eligible students from the selected schools were given an invitation letter to participate in this study, which was addressed to their parents. In this letter the objectives of the study, eligibility criteria (inclusion/exclusion) to participate in the study, and the risks and benefits of participating in the study were defined. The eligibility criteria to participate in the study were: being Jordanian; aged between 6 and 18 years at enrollment; healthy and normal body weight children and adolescents (with no medical conditions that require specific dietary recommendations affecting food intake). All participating parents/caregivers provided their written informed consent by signing an informed consent form. Participants above the age of seven were also asked to sign an informed consent form to indicate their approval to participate in this study.

Seventy-two children aged between 6 and 12 years (24 boys and 48 girls) and their parents/caregivers, and 64 adolescents aged between 13 and 18 years (26 boys and 38 girls) were enrolled to complete an interviewer-administered quantitative FFQ. During the initial interview data on parental age, education level, marital status, and occupation, and on the child's/adolescent's age and gender were collected by means of an interviewer-administered questionnaire. Anthropometric measurements of the child/adolescent were obtained using standardized procedures and calibrated equipment. The participants were weighed without shoes using a digital scale (Tanita, Japan) to the nearest 0.1 kg, and height was measured without shoes to the nearest 0.1 cm using a plastic wall-mounted stadiometer (Tanita, Japan). Of 136 children and adolescents, 50 were enrolled in the reproducibility part. This sample size was expected using the methodology recommended by Walter et al. (1998) for approaching the number of participants required for test-retest reliability. Assuming 0.40 to be the minimally acceptable level of reliability, but hypothesizing a reliability of 0.70 with the administration of the questionnaire on two different occasions, a sample size of at least 33 participants was required ( $p < 0.05$ ; 80 % power) to perform the reliability test (18). To account for attrition between the first and second administration, the sample size target was increased to 50 participants.

The FFQ was administered by a trained dietitian at the time of enrollment and one month later to evaluate FFQ reproducibility. The FFQ took 35 to 45 minutes to complete. Four nonconsecutive 24-HRs (three working days and one weekend day) were collected from participants during the duration of the study. The first 24-HR was collected during the first face-to-face interview. The remaining 2 working days and weekend day were collected at three different times over one month. The same trained dietitian carried out all the interviews.

The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the Ministry of Education in Jordan (3/10/26579), and carried out according to the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the Declaration of Helsinki of 1975.

## DIETARY ASSESSMENT METHODS

### The FFQ

A 120 food item, quantitative paper-and-pencil FFQ form was used to assess the usual intake of energy and of macro and micronutrients over a period of one year. The FFQ was a modified version of a previous Arabic-language FFQ for adults that involved 112 food items (20). The food list was developed based on the results from a pilot study. The pilot study was conducted in 50 children and adolescents aged between 6 and 18 years who were asked to recall their dietary intake during the past 24 hours in order to identify commonly consumed foods and their serving sizes. Those children and adolescents who participated in the pilot study were not included in the validation and reliability study.

The participants in the current study were asked how often, on average, they had consumed each food item over the past year. Each food item in the FFQ had either 10 frequency choices that ranged from "never" during the past year to " $\geq 6/\text{day}$ " for a beverage, or nine frequency choices that ranged from "never" during the past year to " $\geq 2/\text{day}$ " for food (12,19). The participants were also asked to indicate the portion size in three categories: small, medium, and large. The portion sizes of each food item were defined according to commonly used portions as identified for an earlier Jordanian FFQ (20) including household measures (e.g., cups, tablespoons and teaspoons). For some foods (e.g., fruits, eggs, crackers, pastries, and soft drinks) natural units or typical units (e.g., an apple, an egg, one cracker, a can of soft drink) were used. Food models were used to help participants estimate the consumed portion size of foods that cannot be measured using standard measuring units. The participants were asked to indicate portion size in three levels: small, medium and large. For each classification, a metric amount in grams or milliliters was assigned. Participant responses were converted into average daily intake (in grams for foods or milliliters for beverages) according to the frequency and portion size of a specific food item. Besides, the FFQ provided data on food preparation and cooking methods, and the use of specific types of oil, butter, and margarine.

### The 24h-DRs

The formal weekend days are Friday and Saturday, and working days are from Sunday to Thursday in Jordan. In the first face-to-face interview the first 24h-DR was collected, then the second and third 24h-DRs were conducted by phone at a weekday and weekend day, and the fourth after one month in the second face-to-face interview. Paper-based forms that matched the five-stage, multiple-pass interviewing technique were used to collect the 24h-DRs (21). In the first pass, the participant was asked to give a complete overview of all the foods and beverages consumed during the previous day from midnight to midnight. In the second pass, the participant was asked about any forgotten foods, including a checklist of foods and beverages that are often forgotten such as snacks, candy, and added milk and sugar. Then details concerning the time and occasions where each food and beverage were consumed were obtained. The amount and a description of the foods consumed were reported. This included type of product, brand name, cooking technique, amount, and food leftovers. In this step standard measuring tools and food models were used to facilitate estimation of portion size. In the last step the information was summarized and reviewed to ensure that all food items were recorded correctly (21).

## ANALYSIS OF FOOD CONSUMPTION DATA

Based on similarities amongst types of food and nutrient compositions, the 120 food items listed in the FFQ were grouped into 25 food groups (Table I). The American food exchange list for weight management was used as a reference to classify food items into food groups (22). The mean daily intake of each food item obtained by the FFQ and the four 24h-DRs was entered in a Microsoft Excel spreadsheet by a trained dietitian. The daily intake of each food group was calculated as the sum of all daily intakes of its corresponding food items as mentioned in table I. The estimated intake of food groups was exported from Excel and imported into the Statistical Package for the Social Sciences, version 3, to assess the relative validity and reproducibility of the FFQ.

## STATISTICAL ANALYSIS

The statistical analysis was performed using the SPSS version 20.0. The significance level was set at a  $p$ -value  $< 0.05$  for all data. Means and standard deviations (SD) were calculated for continuous data. Frequencies and percentages were calculated for categorical data. For the reproducibility of the FFQ, the mean  $\pm$  SD of each food group intake was calculated for the two FFQs. Intraclass correlation coefficients based on absolute agreement and 2-way mixed-effects model were estimated to test the reproducibility between the two FFQ administrations.

The mean  $\pm$  SD was calculated for each food group intake obtained from the FFQ-1 and the mean of four 24h-DRs in the validation part. The normality of the distribution of food group intakes was evaluated by the Shapiro-Wilk test. When the variables were

**Table I.** Socio-demographic characteristics and anthropometric measurements of the study participants (n = 136)

Variables	Total (n = 136)	Children (n = 72)	Adolescents (n = 64)
<i>Anthropometric measurements (mean ± SD)</i>			
Height	148.1 ± 17.3	137.0 ± 15.5	160.6 ± 8.7
Weight	41.2 ± 13.9	31.2 ± 8.6	52.4 ± 9.0
<i>Sex n (%)</i>			
Boys	50 (36.7 %)	24 (33.3 %)	26 (40.6 %)
Girls	86 (63.3 %)	48 (66.7 %)	38 (59.4 %)
<i>School</i>			
Private	47 (34.6 %)	11 (15.3 %)	36 (56.3 %)
Public	89 (65.4 %)	61 (84.7 %)	28 (43.8 %)
<i>Mother's marital status</i>			
Divorced/Separated/Widowed	5 (3.6 %)	4 (5.6 %)	1 (1.6 %)
Married	131 (96.4 %)	68 (94.4 %)	63 (98.4 %)
<i>Mother's educational level</i>			
< High School Degree	14 (10.3 %)	12 (16.7 %)	2 (3.1 %)
High School Degree	57 (41.9 %)	31 (43.1 %)	26 (40.6 %)
College Degree	31 (22.8 %)	17 (23.5 %)	14 (21.9 %)
University Degree	34 (25.0 %)	12 (16.7 %)	22 (34.4 %)
<i>Father's educational level</i>			
< High School Degree	21 (15.4 %)	17 (23.6 %)	4 (6.3 %)
High School Degree	61 (44.9 %)	39 (54.2 %)	22 (34.4 %)
College Degree	13 (9.6 %)	4 (5.6 %)	9 (14.1 %)
University Degree	41 (30.1 %)	12 (16.7 %)	29 (45.3 %)
<i>Mother's employment status</i>			
Unemployed	101 (74.3 %)	55 (76.4 %)	46 (71.9 %)
Employed	35 (25.7 %)	17 (23.6 %)	18 (28.1 %)
<i>Father's employment status</i>			
Unemployed	12 (8.8 %)	7 (9.9 %)	5 (7.8 %)
Employed	124 (91.2 %)	65 (90.1 %)	59 (92.2 %)

not normally distributed, they were log-transformed before the analysis. Pearson's correlations were calculated to assess the strength of the linear association between intake from the FFQ-1 and the 24h-DRs. As most of the food groups were correlated with total energy intake, the energy adjustment method was applied using Willett's residual method (2012), in which residuals are calculated based on a regression model (12). De-attenuated Pearson's correlation coefficients were calculated to account for the effect of random within-person variation in the 24h-DRs, as mentioned by Willett et al. (2012), using the following formula (12):

$$rde = robs / \sqrt{1 + (Varw / Varb) / n}$$

where rde is the de-attenuated correlation coefficient, robs is the observed correlation coefficient for adjusted energy food group intake, Varw is the within-person variance of the 24h-DRs, Varb is the between-person variance of the 24h-DRs, and n is the number of 24h-DRs per individual. The Varw and Varb values were calculated from simple variance components analysis of the

within- and between-person variability of the 24h-DRs. The mean daily intake obtained from 24h-DRs was divided into quartiles and compared with those calculated from the FFQ. Quartile agreement between the two dietary tools was assessed by calculating the percentage of individuals classified into the same, adjacent (same ± 1 quartile), and opposite quartile (misclassification by same ± 2 or 3 quartiles). Furthermore, the analysis proposed by Bland and Altman (1986) was used to graphically examine the agreement between FFQ and mean 24h-DRs. The difference in intake between the two dietary tools was plotted against the mean intake of the two tools — FFQ + mean 24h-DRs) / 2, with the 95 % CI calculated as the limits of agreement, defined as mean difference ± 1.96 × SD (23).

## RESULTS

Table II shows the socio-demographic characteristics and anthropometric measurements of the study participants and their parents.

**Table II.** Average daily intakes of energy and macronutrients, Pearson's correlation coefficients, and agreement between the mean of four 24-HRs and FFQ administered to 136 children and adolescents participating in a validation study from September 2017 to May 2018

Energy and macronutrients	Intake (Mean ± SD)		Pearson's correlations		Cross-classification (%), crude nutrients		Pearson's correlations		Cross-classification (%), adjusted nutrients				
	FFQ-1	24-HRs	Crude	p value	Same quartile	Adjacent quartile	Opposite quartile	Energy adjusted*	p value	Energy adjusted and de-attenuated†	Same quartile	Adjacent quartile	Opposite quartile
Energy (kcal/day)	2304.2 ± 637.5	2072.6 ± 516.3	0.8	< 0.0001	55.2	36.0	8.8	---	---	---	---	---	---
Protein (g/day)‡	64.3 ± 22.3	74.5 ± 22.9	0.6	< 0.0001	39.7	41.9	18.4	0.5	< 0.001	0.5	33.8	31.6	34.6
Carbohydrate (g/day)	268.6 ± 78.3	262.1 ± 63.5	0.7	< 0.0001	41.9	43.4	14.7	0.4	0.004	0.5	35.7	33.0	31.3
Fiber (g/day)‡	24.6 ± 9.6	16.7 ± 7.1	0.5	< 0.0001	29.4	50.7	19.9	0.2	0.006	0.3	29.4	39.0	31.6
Soluble fiber (g/day)‡	2.5 ± 1.2	1.7 ± 1.0	0.3	0.003	27.9	40.5	31.6	0.2	0.007	0.3	32.4	37.5	30.1
Insoluble fiber (g/day)‡	4.6 ± 2.2	3.1 ± 1.8	0.3	0.001	27.2	38.2	34.6	0.2	0.025	0.2	34.6	32.3	33.1
Sugar (g/day)‡	94.0 ± 33.5	88.2 ± 33.0	0.4	< 0.0001	33.1	40.4	26.5	0.3	0.002	0.3	33.1	34.5	32.4
Fat (g/day)‡	111.6 ± 34.5	83.1 ± 27.9	0.6	< 0.0001	46.3	39.0	14.7	0.2	0.016	0.4	30.1	31.7	38.2
Saturated fat (g/day)‡	30.4 ± 10.6	21.7 ± 10.0	0.4	< 0.0001	35.3	42.6	22.1	0.3	0.010	0.3	27.9	40.1	36.8
Monounsaturated fat (g/day)‡	38.0 ± 18.2	19.8 ± 12.1	0.4	< 0.0001	27.9	48.6	23.5	0.3	< 0.0001	0.4	27.2	40.4	32.4
Polyunsaturated fat (g/day)‡	15.7 ± 5.5	7.6 ± 3.9	0.2	0.035	27.2	37.5	35.3	0.1	0.7	0.2	23.5	31.6	44.9
Trans-fat (g/day)‡	0.8 ± 0.5	1.3 ± 1.2	0.04	0.624	30.2	36.0	33.8	0.04	0.624	0.04	27.2	47.8	25.0
Cholesterol (mg/day)‡	208.0 ± 111.8	189.0 ± 102.5	0.2	0.019	31.6	36.0	32.4	0.2	0.047	0.2	27.2	41.9	30.9
Omega-3 (g/day)‡	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.3	0.002	27.2	39.7	33.1	0.2	0.040	0.2	25.0	39.7	35.3
Omega-6 (g/day)‡	3.9 ± 2.1	3.0 ± 2.1	0.3	< 0.0001	30.1	42.7	27.2	0.2	0.024	0.3	32.4	33.8	33.8

\*Macronutrients adjusted for total energy intake. †Adjusted correlation coefficients corrected for random within-person variation. ‡Macronutrients log-transformed to improve normality.

Among the 136 children and adolescents who participated in the validation study, 50 were boys and 86 were girls. The mean ages for boys and girls were 11.7 and 12.0 years, respectively. Mean body weights for boys and girls were 42.1 kg and 40.3 kg, respectively; and mean height was around 148 cm for both boys and girls. Most of the girl participants were enrolled from private schools (75.6%). There were no significant differences between boys and girls on their mother and father socio-demographic characteristics.

### **REPRODUCIBILITY OF THE FFQ**

The mean daily intake of food groups and intraclass correlation coefficients between the two FFQs administered to 50 Jordanian children and adolescents are given in table III. The mean intake of some food groups was higher when estimated by the FFQ-1 than by the FFQ-2. The intraclass correlation coefficients between the two FFQs ranged from 0.18 for nuts to 0.98 for tea, and all correlations were statistically significant except for nuts. The average of all intraclass correlation coefficients was 0.80.

### **RELATIVE VALIDITY OF THE FFQ**

Table IV shows the mean daily intake of food groups obtained from the FFQ-1 and the four 24h-DRs. The mean daily intake of food groups estimated by the FFQ-1 was higher than that obtained by the 24h-DR except for milk and milk products, bread, cereals and grains, vegetables, cheese, sugary drinks, and vegetable oils. Unadjusted and energy-adjusted Pearson's correlation coefficients between the FFQ-1 and the 24h-DRs of 136 Jordanian children and adolescents are presented in table IV. The unadjusted Pearson's correlation coefficients ranged from 0.31 for animal fats to 0.80 for coffee. Adjustment for total energy intake decreased the correlation coefficient for most food groups. The most obvious change after energy adjustment occurred in fruits and fruit juices and nuts. The adjusted Pearson's correlation coefficients ranged from 0.06 for nuts to 0.63 for bread. The energy-adjusted coefficients were statistically significant except for nuts and animal fats. The mean of the correlation coefficients decreased from 0.56 to 0.42. After correction for random within-person variation, the energy-adjusted correlations increased and ranged from 0.08 for nuts to 0.95 for vegetable oils, with a mean of 0.48. Milk and milk products, bread, cereals and grains, vegetables, eggs, cheese, white meats, red and processed meats, sugary drinks, pickled olives, olive oil, vegetable oils, coffee, and tea had de-attenuated correlations of about 0.50 or greater (Table IV).

The percentage of participants who were ranked into the same quartile or the adjacent quartile or the opposite quartile by the FFQ and the four 24h-DRs is shown in table IV. On average, 46.6% and 43.6% of participants were classified by the FFQ-1 and the 24h-DRs into the same quartile based on their crude and energy-adjusted food group intake, respectively. However, 19.0% and 17.6% of participants were classified into the opposing quartile

for the crude and energy-adjusted food group intake, respectively. The highest levels of misclassification were found for legumes, whereas the lowest levels of misclassification were found for pickled olives and olive oil.

### **Bland-Altman analysis**

The Bland-Altman plots for milk and milk products and vegetables are presented in figures 1 and 2. The mean absolute difference in the estimated intake of milk and milk products between the FFQ-1 and the four 24h-DRs was -21.2 grams. After adding  $\pm 1.96$  SD for the limits of agreement (LOA), an interval from -251.3 g/day (lower agreement limit) to 208.9 g/day (upper agreement limit) was obtained. The number of participants observed to be within the LOA value was 128 out of 136 (Fig. 1).

The mean absolute difference in estimated intake of vegetables between the FFQ-1 and the four 24h-DRs was -12.4 g (Fig. 2). After adding  $\pm 1.96$  SD for the LOA, an interval from -141.8 g/day (lower agreement limit) to 117.0 g/day (upper agreement limit) was obtained. The number of individuals observed to be within the LOA value was 126 out of 136.

### **DISCUSSION**

To investigate the associations between diet and health outcomes during childhood and adolescence a 120-food item quantitative FFQ was designed to evaluate the intake of food groups among Jordanian children and adolescents. The developed FFQ showed excellent reproducibility and acceptable relative validity to classify participants regarding their food group intake when compared with four 24h-DRs. Intraclass correlation coefficients ranged from 0.18 for nuts to 0.98 for tea, and all correlations were statistically significant except for nuts. The majority of the food groups (20 out of 21) had intraclass correlation coefficients equal to 0.75 or greater. The findings of reproducibility testing in the current study were similar to the values obtained with other FFQs. Saeedi et al. (2016) reported that intraclass correlation coefficients ranged from 0.35 for sweet snacks to 0.78 for white bread, and more than half of their food groups had intraclass correlation coefficients of more than 0.50 (16). Moreover, Wong et al. (2012) found that intraclass correlation coefficients ranged from 0.26 for red meat and processed meat to 0.92 for meat alternatives (tofu, vegetarian sausages, and falafel) among children and adolescents aged between 4 and 16 years (24). A validation study carried out in northern China among female adolescents reported intraclass correlation coefficients between two FFQs that ranged from 0.56 for beans to 0.73 for red meat (25). In this study, the intraclass correlation for nuts consumption was weak. One possible reason for the poor reliability of nuts was the low frequency of nut consumption. Recalling weekly, monthly, or yearly food intakes would be more difficult and less accurate than daily intakes.

**Table III.** Average daily intake of micronutrients. Pearson's correlation coefficients and agreement between the mean of four 24-HRs and FFQ administered to 136 children and adolescents participating in a validation study from September 2017 to May 2018

Micronutrients	Intake (Mean ± SD)		Pearson's correlations		Cross-classification (%), crude nutrients		Pearson's correlations		Cross-classification (%), adjusted nutrients				
	FFQ-1	24-HRs	Crude	p-value	Same quartile	Adjacent quartile	Opposite quartile	Energy adjusted*	p-value	Energy adjusted and de-attenuated†	Same quartile	Adjacent quartile	Opposite quartile
Vitamin A (IU/day)‡	3989.6 ± 1284.1	3155.8 ± 2601.1	0.5	< 0.0001	39.0	31.6	29.4	0.3	0.007	0.3	30.9	38.2	30.9
Vitamin B1 (mg/day)‡	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.3	< 0.0001	31.6	39.7	28.7	0.3	< 0.0001	0.7	31.6	41.2	27.2
Vitamin B2 (mg/day)‡	1.0 ± 0.4	1.1 ± 0.6	0.3	< 0.001	32.4	38.9	28.7	0.3	< 0.0001	0.7	31.6	39	29.4
Vitamin B3 (mg/day)‡	10.1 ± 3.9	9.9 ± 4.7	0.4	< 0.0001	33.8	41.9	24.3	0.2	0.006	0.4	25.7	36.1	38.2
Vitamin B6 (mg/day)‡	0.5 ± 0.21	0.5 ± 0.2	0.3	< 0.0001	25.0	43.4	31.6	0.3	< 0.0001	0.4	25.0	45.6	29.4
Vitamin C (mg/day)‡	93.6 ± 46.8	65.8 ± 46.8	0.4	< 0.0001	30.1	42	27.9	0.3	< 0.0001	0.4	33.8	36.1	30.1
Vitamin D (µg/day)‡	0.5 ± 0.4	1.1 ± 1.0	0.1	0.127	27.9	35.3	36.8	0.1	0.150	0.1	27.9	36.8	35.3
Vitamin E (mg/day)‡	3.8 ± 1.8	4.2 ± 1.8	0.2	0.028	25.0	46.3	28.7	0.1	0.300	0.2	25.0	30.9	44.1
Folate (µg/day)‡	258.1 ± 114.1	240.0 ± 121.7	0.4	< 0.0001	27.9	45.6	26.5	0.3	0.004	0.4	29.4	36.8	33.8
Calcium (mg/day)‡	669.3 ± 334.3	581.8 ± 275.3	0.4	< 0.0001	34.6	38.2	27.2	0.3	< 0.0001	0.3	28.7	40.4	30.9
Copper (mg/day)‡	0.6 ± 0.2	0.50 ± 0.2	0.4	< 0.0001	32.4	41.1	26.5	0.2	0.034	0.2	14.7	36.8	48.5
Iodine (µg/day)‡	22.1 ± 16.4	35.9 ± 31.3	0.2	0.019	23.5	44.9	31.6	0.2	0.007	0.3	27.8	39.1	33.1
Iron (mg/day)‡	18.0 ± 8.1	10.7 ± 3.9	0.5	< 0.0001	30.1	50	19.9	0.4	< 0.0001	0.5	34.6	35.3	30.1
Magnesium (mg/day)‡	127.3 ± 45.0	119.7 ± 67.5	0.4	< 0.0001	27.9	43.4	28.7	0.3	0.006	0.3	24.3	41.1	34.6
Phosphorus (mg/day)‡	460.7 ± 164.2	507.8 ± 206.5	0.4	< 0.0001	31.6	43.4	25.0	0.2	0.009	0.3	26.5	38.2	35.3
Potassium (mg/day)‡	1405.9 ± 532.8	1111.8 ± 501.1	0.4	< 0.0001	36.8	34.5	28.7	0.2	0.009	0.3	29.4	36	34.6
Selenium (µg/day)‡	44.9 ± 19.5	46.6 ± 25.5	0.3	0.002	25.0	45.6	29.4	0.3	0.001	0.9	31.6	29.4	39.0
Sodium (mg/day)‡	2645.0 ± 916.3	2736.2 ± 1162.5	0.5	< 0.0001	44.1	30.2	25.7	0.2	0.001	0.4	34.6	33	32.4
Zinc (mg/day)‡	4.0 ± 1.6	4.3 ± 2.5	0.4	< 0.0001	30.9	36.8	32.3	0.2	0.035	0.2	26.5	38.9	34.6

\*Micronutrients adjusted for total energy intake. †Adjusted correlation coefficients corrected for random within-person variation. ‡Micronutrients transformed using log to improve normality.

**Table IV.** Average daily intakes of energy and macronutrients, intraclass correlation coefficients and weighted kappa between the two food frequency questionnaires (FFQ1 and FFQ2) administered to 50 children and adolescents participating in the reproducibility part of a FFQ validation study

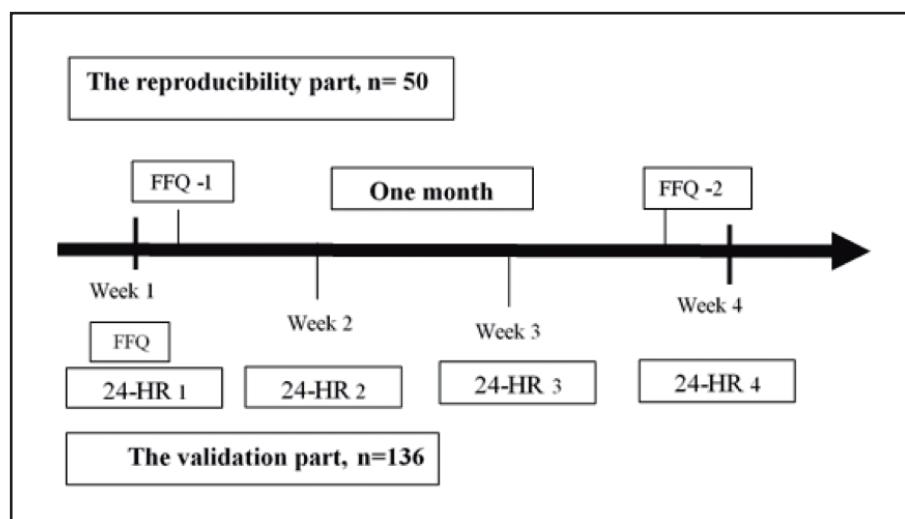
Energy and macronutrients	Intake (Mean ± SD)		Intraclass correlation coefficients <sup>a</sup>	Weighted kappa kw
	FFQ-1	FFQ-2		
Energy (kcal/day)	2417.2 ± 676.2	2356.3 ± 745.0	0.83 <sup>†</sup>	0.85 <sup>†</sup>
Protein (g/day)	67.1 ± 26.3	71.6 ± 27.5	0.89 <sup>†</sup>	0.88 <sup>†</sup>
Carbohydrate (g/day)	280.4 ± 78.2	270.4 ± 85.0	0.78 <sup>†</sup>	0.75 <sup>†</sup>
Fiber (g/day)	25.0 ± 10.2	24.4 ± 11.2	0.93*	0.88 <sup>†</sup>
Soluble fiber (g/day)	2.6 ± 1.3	2.6 ± 1.4	0.87 <sup>†</sup>	0.84 <sup>†</sup>
Insoluble fiber (g/day)	4.7 ± 2.6	4.8 ± 2.7	0.91 <sup>†</sup>	0.90 <sup>†</sup>
Sugar (g/day)	95.2 ± 35.4	89.3 ± 35.3	0.83 <sup>†</sup>	0.84 <sup>†</sup>
Fat (g/day)	117.4 ± 38.7	113.2 ± 39.4	0.83 <sup>†</sup>	0.85 <sup>†</sup>
Saturated fat (g/day)	32.1 ± 10.9	29.3 ± 11.8	0.81 <sup>†</sup>	0.81 <sup>†</sup>
Monounsaturated fat (g/day)	41.6 ± 20.3	38.4 ± 18.8	0.82 <sup>†</sup>	0.82 <sup>†</sup>
Polyunsaturated fat (g/day)	15.7 ± 6.9	11.8 ± 5.9	0.76 <sup>†</sup>	0.68 <sup>†</sup>
Trans-fat (g/day)	0.7 ± 0.4	0.9 ± 0.5	0.53 <sup>†</sup>	0.46*
Cholesterol (mg/day)	216.5 ± 125.3	208.2 ± 138.6	0.79 <sup>†</sup>	0.77 <sup>†</sup>
Omega-3 (g/day)	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.3	0.91 <sup>†</sup>	0.86 <sup>†</sup>
Omega-6 (g/day)	4.0 ± 2.3	3.9 ± 2.4	0.87 <sup>†</sup>	0.77 <sup>†</sup>

<sup>a</sup>Intraclass correlation coefficients based on absolute agreement and two-way mixed-effects model. \*p < 0.001. †p < 0.0001.

**Table V.** Average daily intake of micronutrients, intraclass correlation coefficients, and weighted kappa between the two food frequency questionnaires (FFQ1 and FFQ2) administered to 50 children and adolescents participating in the reproducibility part of a FFQ validation study

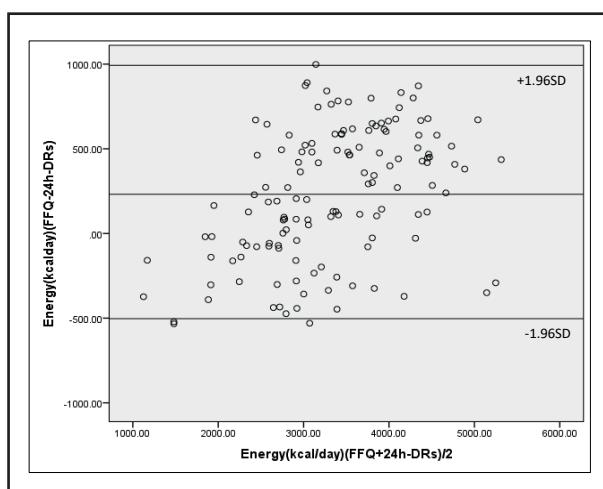
Micronutrients	Intake (Mean ± SD)		Intraclass correlation coefficients <sup>a</sup>	Weighted kappa kw
	FFQ-1	FFQ-2		
Vitamin A-IU (IU/day)	3640.4 ± 1901.9	3149.2 ± 1336.4	0.94*	0.88*
Vitamin B1 (mg/day)	1.0 ± 0.4	1.0 ± 0.4	0.77*	0.66*
Vitamin B2 (mg/day)	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.84*	0.79*
Vitamin B3 (mg/day)	11.0 ± 4.8	10.4 ± 4.1	0.80*	0.74*
Vitamin B6 (mg/day)	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.2	0.89*	0.87*
Vitamin C (mg/day)	90.5 ± 49.7	82.1 ± 43.4	0.87*	0.81*
Vitamin D (µg/day)	0.4 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.82*	0.67*
Vitamin E (mg/day)	3.9 ± 2.1	3.1 ± 1.7	0.79*	0.77*
Folate (µg/day)	262.1 ± 130.5	263.3 ± 133.8	0.85*	0.73*
Calcium (mg/day)	716.7 ± 372.5	686.2 ± 382.0	0.96*	0.90*
Copper (mg/day)	0.6 ± 0.3	0.6 ± 0.3	0.88*	0.79*
Iodine (µg/day)	24.9 ± 20.8	23.6 ± 21.2	0.84*	0.77*
Iron (mg/day)	18.5 ± 9.3	18.1 ± 8.5	0.90*	0.94*
Magnesium (mg/day)	132.8 ± 52.0	126.8 ± 53.8	0.89*	0.81*
Phosphate (mg/day)	484.3 ± 198.8	469.8 ± 209.1	0.86*	0.84*
Potassium (mg/day)	1433.1 ± 640.1	1350.6 ± 617.7	0.83*	0.84*
Selenium (µg/day)	48.5 ± 22.8	45.2 ± 21.3	0.76*	0.74*
Sodium (mg/day)	2793.9 ± 1076.9	2754.5 ± 1125.2	0.85*	0.80*
Zinc (mg/day)	4.2 ± 2.1	3.9 ± 1.9	0.87*	0.85*

<sup>a</sup>Intraclass correlation coefficients based on absolute agreement and two-way mixed-effects model. \*p < 0.0001.



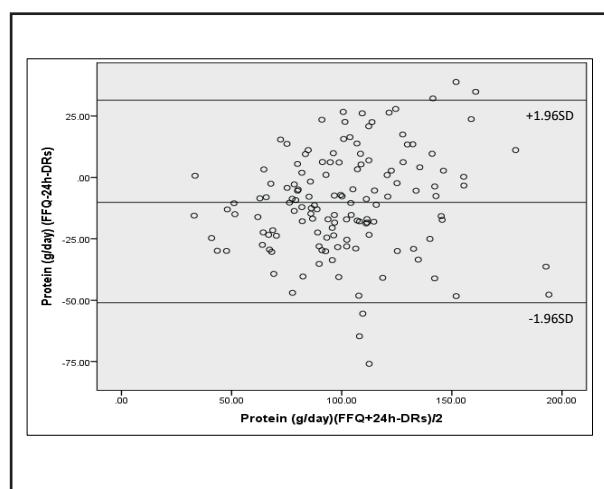
**Figure 1.**

Schematic representative of the design for assessing the validation and reliability of the developed FFQ.



**Figure 2.**

Bland-Altman plot of energy intake. Differences in daily intake of energy estimated with the mean of four 24-HRs and FFQ, plotted against the mean daily intake estimated by the two methods. The middle line represents the mean difference between the two dietary methods, and the upper and lower lines represent the limits of agreement corresponding to  $\pm 1.96$  standard deviations (SD) (participants = 136 children and adolescents). September 2017 to May 2018.



**Figure 3.**

Bland-Altman plot of protein intake. Differences in daily intake of protein estimated with the mean of four 24-HRs and FFQ, plotted against the mean daily intake estimated by the two methods. The middle line represents the mean difference between the two dietary methods, and the upper and lower lines represent the limits of agreement corresponding to  $\pm 1.96$  standard deviations (SD) (participants = 136 children and adolescents). September 2017 to May 2018.

Diet records and 24-h recalls have been used commonly to validate FFQs (25-27). In the current study, the 24h-DR was used as the reference method. The 24h-DR is the most accurate dietary assessment method for children (28). The unadjusted Pearson's correlation coefficients ranged from 0.31 for animal fats to 0.80 for coffee. In a New Zealand validation study conducted in adolescents crude Spearman's correlation coefficients ranged from 0.04 for convenience foods to 0.70 for standard milk (whole-fat milk) (24). In contrast, Saeedi et al. (2016) showed that crude

Spearman's correlation coefficients ranged from -0.11 for tomato sauce and ketchup to 0.58 for peanut butter and sweetened hazelnut cocoa spread (16).

Correction for total energy intake decreased the correlation coefficients for some food groups, whereas adjustment for within-person variation in the 24h-DRs increased correlation coefficients for most food groups. According to Willett (2012), the correlations for food groups will increase after energy adjustment, if the variability of food consumption is associated with ener-

gy intake; however, energy adjustment decreases correlation coefficients when the variability depends on systemic errors of overestimation or underestimation (12). In the current study, the energy adjustment resulted in decreased correlation coefficients for most food groups. Similarly, Xia et al. (2011) showed that energy-adjusted Spearman's correlation coefficients were lower than crude coefficients (25).

However, adjustment for measurement error in the 24H-DRs resulted in acceptable correlations. Over half of food groups (13 out of 21) had a de-attenuated and energy-adjusted correlation equal to or greater than 0.50, with a mean of 0.48. The de-attenuated and energy-adjusted correlation coefficients ranged from 0.08 for nuts to 0.95 for vegetable oils. Two validation studies conducted among adolescents revealed that de-attenuated and energy-adjusted correlation coefficients ranged from 0.03 for fish to 0.61 for dairy products (27), and from 0.53 for milk to 0.63 for fruits, red meats, and eggs (25). Bread and vegetable oils had the highest de-attenuated and energy-adjusted correlation, while legumes, nuts, and animal fats had the lowest de-attenuated and energy-adjusted correlations in the current study. Bread is the most commonly consumed food in Jordan. A Brazilian study also showed a high correlation for rice groups that included bread, grains, and starches in adolescents (29). Conversely, a validation study conducted among Danish adolescents reported a low correlation for bread consumption (27). The pronounced effect of de-attenuation was for vegetable oils, which could be explained because participants had the greatest within-person variation in the intake of vegetable oils. However, vegetable oils used for cooking are usually for the whole family, and estimating oil intake through cooked foods for each individual was difficult.

There were several reasons for the poor relative validity of nuts, legumes, and animal fats: estimating the exact amount of food items consumed is difficult since nuts and animal fat were consumed in mixed dishes. Consumption of nuts, legumes and animal fats is rare among the Jordanian population, and using the mean of four 24h-DRs as a reference method may not be appropriate. Furthermore, children might not be able to recall the frequency of these foods, which are usually consumed as a part of the main dishes (30).

Cross-classification based on intake quartiles showed reasonable agreement between the two dietary methods. For most food groups, about 40 % or more of the participants were classified into the same quartile of crude and energy-adjusted intakes. Approximately 19.0 % and 17.6 % of participants were grossly misclassified into opposite quartiles of crude and energy-adjusted food group intakes.

The proportion of participants classified into the same or adjacent quartiles in this study is similar to that seen in other studies. Bjerregaard and colleagues (2018) reported that 35 % of Danish adolescents were classified by 24h-DRs and FFQ into the same quartile according to their food intake, whereas 7.5 % were classified into opposite quartiles in their study (27). The proportion of participants classified in the same tertile by the 24h-DRs and FFQ varied from 53.7 % for oil to 71.3 % for sugars among Brazilian

adolescents (29). On the other hand, the FFQ used by Xia and colleagues (2011) and validated against dietary recalls was able to classify 83.7 % of participants into the same category based on their food intake (25).

In the current study a Bland-Altman analysis was used to provide further confirmation of agreement between the FFQ and the mean four 24h-DRs. The Bland-Altman analysis demonstrated that negative differences increased as mean intakes increased. The 24-h DRs overestimated intakes of milk and milk products and vegetables as compared with the FFQ. The mean differences in intakes of milk and milk products and vegetables was below zero, confirming an underestimation by the FFQ. Conversely, Bjerregaard et al., (2018) reported that the Bland-Altman plots for beverages, dairy, and meat/poultry showed some outliers, but no systematic patterns were observed (27).

A main strength of the present study was the development of a FFQ containing foods culturally adapted to Jordanian children and adolescents. Furthermore, a trained nutritionist conducted face-to-face interviews to gather all the required information and to minimize missing data. Data collection took place in different seasons of the year to obtain a wider spectrum of dietary intake across seasons, and also the FFQ included seasonal foods items to minimize errors of seasonal variation. Food models and measuring tools were used to estimate portion size correctly.

However, this study had a few limitations. First, the fact that the FFQ and 24h-DRs had similar sources of recall bias and of overestimation or underestimation of food intake (12). Second, the time between the two administrations of the FFQ was short and participants may simply have recalled their previous responses. However, the aim of this study was to examine the FFQ reproducibility and not actual changes in the diet. Third, the validation of the FFQ by comparing food intake with their relevant concentrations in plasma was not measured in this study. Fourth, there was a tight schedule for the reporting of the 24h-DRs. Ideally, 24h-DRs should be collected within the coverage period of the FFQ. On the contrary, participants may have been lost to follow-up with longer periods of collection of the reference method.

## CONCLUSION

The developed FFQ showed excellent reproducibility and good relative validity in evaluating dietary intake for most food groups among Jordanian children and adolescents. Based on the results of the present study, this FFQ seems to be a useful tool for investigating food group intake during the childhood period.

## REFERENCES

1. Collins WA. Development during Middle Childhood: The years from six to twelve, Washington (DC): National Academies Press (US); 1984.
2. O'Connell ME, Boat T, Warner KE. Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities, The National Academies Press; 2009.

3. Shonkoff JP. Building a new biodevelopmental framework to guide the future of early childhood policy. *Child Dev* 2010;81(1):357-67. DOI: 10.1111/j.1467-8624.2009.01399.x
4. Reilly JJ, Ness AR, Sherriff A. Epidemiological and physiological approaches to understanding the etiology of pediatric obesity: finding the needle in the haystack. *Pediatr Res* 2007;61(6):646-52. DOI: 10.1203/pdr.0b013e3180536667
5. Gardner CD, Kim S, Bersamin A, Dopler-Nelson M, Otten J, Oelrich B, et al. Micronutrient quality of weight-loss diets that focus on macronutrients: results from the A TO Z study. *Am J Clin Nutr* 2010;92(2):304-12. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29468
6. Austin GL, Ogden LG, Hill JO. Trends in carbohydrate, fat, and protein intakes and association with energy intake in normal-weight, overweight, and obese individuals: 1971-2006. *Am J Clin Nutr* 2011;93(4):836-43. DOI: 10.3945/ajcn.110.000141
7. Field AE, Willett WC, Lissner L, Colditz GA. Dietary fat and weight gain among women in the Nurses' Health Study. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(4):967-76. DOI: 10.1038/oby.2007.616
8. Trichopoulou A, Gnardellis C, Benetou V, Lagiou P, Bamia C, Trichopoulos D. Lipid, protein and carbohydrate intake in relation to body mass index. *Eur J Clin Nutr* 2002;56(1):37-43. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601286
9. Pérez-Rodrigo C, Artiach Escauriaza B, Artiach Escauriaza J, Polanco Allúe I. Dietary assessment in children and adolescents: issues and recommendations. *Nutr Hosp.* 2015;31(Suppl 3):76-83. DOI: 10.3305/nh.2015.31.sup3.8755
10. Livingstone MB, Robson PJ, Wallace JM. Issues in dietary intake assessment of children and adolescents. *Br J Nutr* 2004;92(Suppl 2):S213-22. DOI: 10.1079/bjn20041169
11. Osadchy T, Poliakov I, Olivier P, Rowland M, Foster E. Progressive 24-Hour Recall: Usability Study of Short Retention Intervals in Web-Based Dietary Assessment Surveys. *J Med Internet Res* 2020;22(2):e13266. DOI: 10.2196/13266
12. Willett W. Nutritional Epidemiology. 3rd edition. New York: Oxford University Press; 2012.
13. FAO. Methods to monitor the human right to adequate food; 2008.
14. Sharma S. Development and use of FFQ among adults in diverse settings across the globe. *Proc Nutr Soc* 2011;70(2):232-51. DOI: 10.1017/S0029665110004775
15. Field AE, Peterson KE, Gortmaker SL, Cheung L, Rockett H, Fox MK, et al. Reproducibility and validity of a food frequency questionnaire among fourth to seventh grade inner-city school children: implications of age and day-to-day variation in dietary intake. *Public Health Nutr* 1999;2(3):293-300. DOI: 10.1017/s1368980099000397
16. Saeedi P, Skeaff SA, Wong JE, Skidmore PM. Reproducibility and Relative Validity of a Short Food Frequency Questionnaire in 9-10 Year-Old Children. *Nutrients* 2016;8(5):271. DOI: 10.3390/nu8050271
17. Cade J, Thompson R, Burley V, Warm D. Development, validation and utilisation of food-frequency questionnaires - a review. *Public Health Nutr* 2002;5(4):567-87. DOI: 10.1079/PHN2001318
18. Walter SD, Eliasziw M, Donner A. Sample size and optimal designs for reliability studies. *Stat Med* 1998;17(1):101-10. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19980115)17:1<101::aid-sim727>3.0.co;2-e
19. Moghames P, Hammami N, Hwalla N, Yazbeck N, Shoaib H, Nasreddine L, et al. Validity and reliability of a food frequency questionnaire to estimate dietary intake among Lebanese children. *Nutr J* 2016;15:4. DOI: 10.1186/s12937-015-0121-1
20. Tayyem RF, Abu-Mweis SS, Bawadi HA, Agraiab L, Bani-Hani K. Validation of a food frequency questionnaire to assess macronutrient and micronutrient intake among Jordanians. *J Acad Nutr Diet* 2014;114(7):1046-52. DOI: 10.1016/j.jand.2013.08.019
21. Rutishauser IH. Dietary intake measurements. *Public Health Nutr* 2005;8(7A):1100-7. DOI: 10.1079/phn2005798
22. Academy of Nutrition and Dietetics and American Diabetes Association. Choose Your Food: Exchange Lists for Weight Management. Chicago, Illinois: Academy of Nutrition and Dietetics and American Diabetes Association; 2015.
23. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1(8476):307-10.
24. Wong JE, Parnell WR, Black KE, Skidmore PM. Reliability and relative validity of a food frequency questionnaire to assess food group intakes in New Zealand adolescents. *Nutr J* 2012;11:65. DOI: 10.1186/1475-2891-11-65
25. Xia W, Sun C, Zhang L, Zhang X, Wang J, Wang H, et al. Reproducibility and relative validity of a food frequency questionnaire developed for female adolescents in Suihua, North China. *PLoS One* 2011;6(5):e19656. DOI: 10.1371/journal.pone.0019656
26. Yum J, Lee S. Development and evaluation of a dish-based semiquantitative food frequency questionnaire for Korean adolescents. *Nutr Res Pract* 2016;10(4):433-41. DOI: 10.4162/nrp.2016.10.4.433
27. Bjerregaard AA, Halldorsson TI, Kampmann FB, Olsen SF, Tetens I. Relative validity of a web-based food frequency questionnaire for Danish adolescents. *Nutr J* 2018;17(1):9. DOI: 10.1186/s12937-018-0312-7
28. Burrows TL, Martin RJ, Collins CE. A systematic review of the validity of dietary assessment methods in children when compared with the method of doubly labeled water. *J Am Diet Assoc* 2010;110(10):1501-10. DOI: 10.1016/j.jada.2010.07.008
29. Martinez MF, Philippi ST, Estima C, Leal G. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess food group intake in adolescents. *Cad Saude Publica* 2013;29(9):1795-804. DOI: 10.1590/0102-311x00055512
30. Rodriguez G, Sjoberg A, Lissner L, Moreno LA. Food patterns and nutrient intake in relation to childhood obesity. In: Epidemiology of Obesity in Children and Adolescents. Springer, New York, NY, USA; 2011.



## Trabajo Original

Epidemiología y dietética

### Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain Deficiencia de vitamina D en usuarios de atención primaria con riesgo en España

Andrés Díaz-López<sup>1,2,3</sup>, Indira Paz-Graniel<sup>1,2</sup>, Ramón Alonso-Sanz<sup>4</sup>, Carolina Marqués Baldero<sup>5</sup>, César Mateos Gil<sup>2</sup>, and Victoria Arija<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat Rovira i Virgili (URV). Reus, Tarragona. Spain. <sup>2</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus, Tarragona. Spain. <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red, Fisiopatología de la Obesidad y la Nutrición (CIBERONB). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, Spain. <sup>4</sup>Centro de Salud de Alfaro. Alfaro, La Rioja. Spain. <sup>5</sup>Hospital Reina Sofía. Tudela, Navarra. Spain. <sup>6</sup>Research Group in Nutrition and Mental Health (NUTRISAM). Universitat Rovira i Virgili (URV). Reus, Tarragona. Spain. <sup>7</sup>Tarragona-Reus Research Support Unit. Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol). Barcelona, Spain

#### Abstract

**Background and objectives:** despite long hours of sunlight in Spain, vitamin D deficiency has been rising of late. We aimed to describe vitamin D deficiency and insufficiency in at-risk patients in La Rioja, a region in northern Spain.

**Methods:** a retrospective, cross-sectional study involving 21,490 patients (74.3 % women) aged 14-105 years, who were primary health care (PHC) users in La Rioja, with an available 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) test result corresponding to the first request from January 2013 to October 2015. Vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency were defined as 25(OH)D levels < 12 ng/mL, 12-20 ng/mL, and ≥ 20 ng/mL, respectively. Hypovitaminosis D was defined considering 2 cut-off points for 25(OH)D: < 20 ng/mL and < 30 ng/mL.

**Results:** mean 25(OH)D levels were 18.3 (SD, 11.6) ng/mL in the whole sample, being lower in men than in women (17.6 vs 18.5 ng/mL,  $p < 0.001$ ). Significantly higher 25(OH)D levels were found in the groups with 55-59, 60-64, 65-69, and 70-74 years of age (range, 19.4-20.4 ng/mL), and lower levels were found in the groups with 80-85 years and older (16.7 and 14.5 ng/mL), as compared to other groups. Two thirds of the population were vitamin D-deficient (< 12 ng/mL, 30.9 %) or insufficient (12-20 ng/mL, 32.8 %), and only 32.8 % of patients were found to be vitamin D-sufficient (> 20 ng/ml). Hypovitaminosis D rate was higher (89.7 %) when the 25(OH)D cut-off point was set at < 30 ng/mL. A higher hypovitaminosis D rate (< 20 ng/mL) was found in men (67.1 %) vs women (62.6 %) ( $p < 0.001$ ), and it was more prevalent in patients over 75 years (72.6 %). The prevalence of hypovitaminosis D followed a seasonal pattern ranging from 51.8 % to 76.5 %; the lowest 25(OH)D levels were found in winter, and the highest in summer, with levels above 20 ng/mL in all age groups except for patients over 75 years (17.7 ng/mL). Patients over 75 years exhibited high rates of deficiency or insufficiency across all seasons of the year.

**Keywords:**

Vitamin D deficiency.  
Hypovitaminosis D.  
Primary care. La Rioja.

**Conclusions:** in La Rioja, Spain, hypovitaminosis D was highly prevalent among PHC users, and especially in older age groups and during the winter months.

Received: 05/02/2021 • Accepted: 13/03/2021

*Acknowledgments: this research is based on data and information compiled and provided by San Pedro Hospital, Logroño (Spain). The analyses, conclusions, opinions, and statements expressed herein are solely those of the authors and do not reflect those of the data sources; no endorsement is intended or should be inferred.*

*Funding: this work declares no funding sources.*

*Disclosure of interests: the authors declare that they have no conflict of interest.*

*Authors' contributions: study concept and design: AD-L and VA. Statistical analyses: AD-L and VA. Drafting of the manuscript: AD-L, IP-G, and VA. All authors reviewed the manuscript for important intellectual content, and approved the final version to be published. AD-L and VA are the guarantors of this work and, as such, had full access to all the data in the study, and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.*

Díaz-López A, Paz-Graniel I, Alonso-Sanz R, Marqués Baldero C, Mateos Gil C, Arija V. Vitamin D deficiency in primary health care users at risk in Spain. Nutr Hosp 2021;38(5):1058-1067

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03565>

©Copyright 2021 SENPE y Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondence:

Victoria Arija. Unit of Preventive Medicine and Public Health. Faculty of Medicine and Health Science. Universitat Rovira i Virgili. C/Sant Llorenç 21. 43201 Reus, Tarragona. Spain  
e-mail address: [victoria.arija@urv.cat](mailto:victoria.arija@urv.cat)

## Resumen

**Justificación y objetivos:** a pesar de las largas horas de exposición solar en España, la deficiencia de vitamina D ha ido en aumento. Nuestro objetivo fue describir la deficiencia e insuficiencia de vitamina D en pacientes de riesgo en La Rioja, España.

**Métodos:** estudio transversal retrospectivo en el que participaron 21.490 pacientes (74,3 % mujeres), usuarios de Atención Primaria (APS) en La Rioja, con resultado de prueba de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D) disponible, correspondiente a las solicitudes efectuadas entre enero de 2013 y octubre de 2015. La deficiencia, insuficiencia y suficiencia de vitamina D se definieron como niveles de 25(OH)D < 12 ng/mL, = 12-20 ng/mL y ≥ 20 ng/mL, respectivamente. La hipovitaminosis D se definió considerando 2 puntos de corte de 25(OH)D: < 20 ng/mL y < 30 ng/mL.

**Resultados:** los valores medios de 25(OH)D fueron de 18,3 (DE: 11,6) ng/mL en toda la muestra, siendo menores en los hombres que en las mujeres (17,6 vs. 18,5 ng/mL,  $p < 0,001$ ). Se encontraron niveles de 25(OH)D significativamente más altos en los grupos de 55-59, 60-64, 65-69 y 70-74 años (rango, 19,4-20,4 ng/mL), y más bajos en los grupos de 80-85 años y mayores (16,7 y 14,5 ng/mL) en comparación con otros grupos. Dos tercios de la población presentaban deficiencia de vitamina D (< 12 ng/mL, 30,9 %) o insuficiencia (12-20 ng/mL, 32,8 %), y solo el 32,8 % de los pacientes presentaban niveles suficientes de vitamina D (> 20 ng/mL). La hipovitaminosis D fue mayor (89,7 %) cuando el punto de corte de 25(OH)D se estableció en < 30 ng/mL. Se encontró una mayor tasa de hipovitaminosis D (< 20 ng/mL) en los hombres (67,1 %) que en las mujeres (62,6 %) ( $p < 0,001$ ), y dicha hipovitaminosis fue más prevalente en los pacientes mayores de 75 años (72,6 %). La prevalencia de la hipovitaminosis D siguió un patrón estacional que varió del 51,8 % al 76,5 %. Los niveles más bajos de 25(OH)D se encontraron en invierno y los más altos en verano, con niveles por encima de 20 ng/mL en todos los grupos de edad excepto en los pacientes mayores de 75 años (17,7 ng/mL). Los pacientes mayores de 75 años presentaron altas tasas de deficiencia o insuficiencia durante todas las estaciones del año.

**Palabras clave:**

Deficiencia de vitamina D.  
Hipovitaminosis D.  
Atención primaria.  
La Rioja.

**Conclusiones:** en La Rioja, España, la hipovitaminosis D fue altamente prevalente entre los usuarios de APS y, especialmente, en los grupos de mayor edad y durante los meses de invierno.

## INTRODUCTION

Vitamin D deficiency is an epidemic worldwide, turning into a major public health concern even in developed countries with sufficient sunshine and enough food availability (1-3). About 1 billion people worldwide suffer from this condition, while 30-50 % of the general population has vitamin D insufficiency (4-6). Although vitamin D is naturally present in a few foods, it is added to others, and consumed as a supplement, most of the requirements of vitamin D are covered by its synthesis through skin exposure to ultraviolet-B (UVB) radiation in sunlight (80-100 %) (4,7). So far, the best marker of vitamin D status is circulating 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration, though no consensus exists on optimal serum 25(OH)D levels and the threshold for defining vitamin D insufficiency is a controversial subject (3,8).

Vitamin D is a prohormone indispensable for appropriate functioning in the human body. It is classically implicated in the regulation of calcium homeostasis and healthy bone growth, so its deficiency could cause several diseases during life (4). While, in children, vitamin D deficiency increases the risk of developing rickets and muscle-skeletal disruption, in adults is associated with osteomalacia, osteopenia, and osteoporosis, increasing the risk of fractures and falls (4,9). However, these clinically overt manifestations are only “the top of the vitamin D deficiency iceberg” (10,11). Nowadays, it is clear that vitamin D is also involved in a multitude of complex metabolic pathways with potential extraskeletal functions, and because of this, vitamin D deficiency may play other roles in a number of diseases (12). In fact, emerging research supports the possible role of vitamin D against cancer, infection, autoimmune disease, depression, diabetes, and poor outcomes in cardiovascular health (4,13-16). Although convincing, this evidence does not prove causality but supports a hypothesis for further study.

Vitamin D inadequacy not only is frequently observed in vulnerable populations with low consumption of vitamin D food sources and short exposure to sunlight (6), but also children and

younger and middle-aged adults, postmenopausal women, and the elderly are at equally high risk for insufficiency worldwide (1,2,6). This state of vitamin D hypovitaminosis is replicated in Spain, a region of southern Europe. Previous studies conducted in Spanish populations have observed that vitamin D intakes are lower than recommended (17,18). In addition, available data from a recent review of vitamin D status in Spain suggest the presence of widespread vitamin D deficiency and/or insufficiency in several population groups of all ages (19) (children (24.3 %) (20), young individuals (61 %) (21), primary health care users (87 %) (22), pregnant women (50.2 %) (23), postmenopausal osteoporotic women (44 %) (24), the elderly whether in the community (79-80 %) or institutionalized (91 %) (25,26)), ranging from 24.3 % to 91 %. Probably this wide variation in prevalence rates across studies partly relates to individual differences in the study population such as age or pre-existing risk factors, together with geographical and seasonal variances, and the 25(OH)D cutoff used to define vitamin D inadequacy.

Nonetheless, in Spain, despite being a country with many hours of sunlight, it seems that vitamin D deficiency has been on the rise. To our knowledge, studies on this matter conducted in La Rioja population are still lacking. Thus, we aimed to describe the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in at-risk patients attending primary healthcare facilities in La Rioja, a northern Spanish region, according to age, gender, and seasonal variations. In addition, we also examined the prevalence of hypovitaminosis D considering 2 cutoff 25(OH)D levels available in the literature.

## MATERIAL AND METHODS

### STUDY DESIGN AND STUDY POPULATION

This was a retrospective cross-sectional, descriptive, population-based study that analyzed data from primary health care (PHC)

users in La Rioja, a region located in northern Spain (located 42° latitude N, 2° LW). The study population included 21,490 patients aged 15 to 105 years who regularly or occasionally attended the PHC clinic, with an available serum 25(OH)D measurement corresponding to the first requests from January 2013 to October 2015 (inclusion criteria).

Eligible individuals were users who for any medical reason or on their own initiative attended a primary health care center and underwent blood tests for serum vitamin D levels as requested by a doctor. While no consensus exists on precise indications for 25(OH)D testing in at-risk patients, in our study population vitamin D testing was carried out when high suspicion or diagnostic criteria for rickets or osteomalacia existed, or for any other clinical indication based on the professional clinical judgment of a clinician according to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline (27). Consequently, from a clinical perspective, candidates for screening were considered patients at high risk for vitamin D deficiency, which therefore justified a 25(OH)D measurement. No other inclusion or exclusion criteria were defined. It should be noted that no individuals were receiving vitamin D supplementation.

The study was conducted in agreement with the 1990 Declaration of Helsinki and subsequent amendments. The use of data for the purpose of this research was authorized by the steering committee of Hospital San Pedro in Logroño, La Rioja, Spain. Since all data handled by the researchers were anonymous and no additional contact with patients was needed, this study did not require a review by a Research Ethics Board.

## DATA COLLECTION

From the electronic medical records of the individuals selected we retrospectively collected the following data: age, gender, first serum 25(OH)D measurement, and date of the blood sample request.

The study population was divided into age groups of five years each. Only the first (14-19 years) and last ( $\geq 85$  years) age groups were different in class interval width. Furthermore, the following 4 age groups were also arbitrarily considered in our analyses; 14-29, 30-54, 55-74, and  $\geq 75$  years. The season during which vitamin D testing took place was categorized into months (January to December), and seasonality by quarters of a year: winter (January to March), spring (April to June), summer (July to September), and autumn (October to December).

## ASSESSMENT OF CIRCULATING 25(OH)D CONCENTRATION

Serum 25(OH)D levels were quantified by using a direct competitive chemiluminescent immunoassay method based on the DiaSorin® Liaison System XL, according to the manufacturer's instructions. All tests for serum vitamin D levels were conducted in the central laboratory of San Pedro Hospital, Logroño, which belongs to the Riojan Health Service (SERIS).

Vitamin D status was evaluated according to the different cut-off points indicated in the literature. Because there is no consensus regarding the 25(OH)D cutoff value for defining vitamin D inadequacy, for the purpose of this study the reference ranges used were based upon the recommendations of the US Institute of Medicine (USIOM) (28) and the US Endocrine Society (USES) (27). The USIOM defines vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency as 25(OH)D concentrations of < 12 ng/mL (30 nmol/L), 12-20 ng/mL (30-50 nmol/L), and  $\geq 20$  ng/mL (50 nmol/L), respectively. The USES-recommended 25(OH)D cutoffs to define vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency/adequacy were < 20 ng/mL, 20-30 ng/mL, and  $\geq 30$  ng/mL, respectively. Hypovitaminosis D was also defined considering 2 additional cutoff points for 25(OH)D (< 20 ng/mL and < 30 ng/mL).

## STATISTICS

All descriptive and comparative analyses were performed using the STATA software, version 15.0 194 (StataCorp LP, Tx, USA). The results are expressed as mean (SD) for quantitative variables and number (%) for qualitative variables, unless otherwise indicated. Differences between groups were examined by an independent Student's t-test or by  $\chi^2$  or one-way ANOVA tests with Bonferroni's post hoc analysis, as appropriate. All tests were two-tailed, and  $p$  values less than 0.05 were considered statistically significant.

## RESULTS

The study results are based on the data analysis of 21490 PHC users with a serum vitamin D test measurement corresponding to the first requested blood test from January 2013 to October 2015. Of these, 74.3 % ( $n = 16,000$ ) were women. The mean ages of the women and men were 62 (range, 14-105) and 63 (range, 14-101) years, respectively. As shown in table I, the average 25(OH)D level was 18.3 (SD, 11.6) ng/mL in the whole sample; 25(OH)D levels were significantly lower in men (17.6 ng/mL) than in women (18.5 ng/mL) ( $p < 0.001$ ). Regarding age groups, the highest 25(OH)D levels were found in the groups of 55-59, 60-64, 65-69, and 70-74 years of age, and the lowest in the groups of 80-85 years of age and older. In women, the distribution of 25(OH)D levels among age groups showed a similar pattern. However, in men, the highest mean 25(OH)D concentrations were found in the youngest groups (14-19, 20-24, and 25-29 years) whereas the lowest mean levels were recorded in the oldest groups (80-85 years and older).

Overall, the prevalence rate of vitamin D inadequacy varied according to the different cutoff values, with significant differences between genders (Table II and Table III). Using the USIOM interpretation of serum 25(OH)D levels, hypovitaminosis D (25(OH)D < 20 ng/mL) was reported in 63.7 % of patients; about half of them (30.9 % of study sample) had vitamin D deficiency (25(OH)D < 12 ng/mL). Furthermore, 32.8 % of subjects were found to have vitamin D insufficiency (25(OH)D = 20-30 ng/mL),

**Table I.** Mean 25(OH)D values in the study population and according to age group and gender

Age group (years)	n	%	Total population			n	%	Women			n	%	Men			p value <sup>1</sup>
			Mean (SD), ng/mL		Mean (SD), ng/mL			Mean (SD), ng/mL		Mean (SD), ng/mL			Mean (SD), ng/mL			
			n	%	n			n	%	n			n	%	n	
Total population	21,490	100	18.3 (11.6)		16,000	74.3		18.5 (12.0)		5490	25.7		17.6 (10.5)		< 0.001	
14-19 <sup>[1]</sup>	364	1.7	18.9 (10.4) <sup>[1-5]*</sup>		250	1.6		18.2 (10.9) <sup>[1-5]*</sup>		114	2.1		20.3 (8.9) <sup>[1-15]*</sup>		0.07	
20-24 <sup>[2]</sup>	397	1.9	18.6 (11.1) <sup>[1-5]*</sup>		286	1.8		18.1 (11.4) <sup>[0-15]*</sup>		111	2.0		19.7 (10.2) <sup>[1-15]*</sup>		0.20	
25-29 <sup>[3]</sup>	543	2.5	18.5 (11.4) <sup>[1-15]*</sup>		419	2.6		17.7 (11.1) <sup>[0-12-15]*</sup>		124	2.3		21.4 (11.9) <sup>[8-13-15]*</sup>		0.001	
30-34 <sup>[4]</sup>	699	3.3	17.6 (9.19) <sup>[9-12-15]*</sup>		571	3.6		17.5 (9.5) <sup>[9-12-15]*</sup>		128	2.3		18.1 (7.9) <sup>[1-15]*</sup>		0.51	
35-39 <sup>[5]</sup>	916	4.3	18.3 (10.4) <sup>[10-11-14-15]*</sup>		708	4.4		17.6 (8.9) <sup>[9-12-15]*</sup>		208	3.8		20.6 (14) <sup>[13-15]*</sup>		0.001	
40-44 <sup>[6]</sup>	977	4.6	17.9 (10.1) <sup>[9-11-15]*</sup>		761	4.8		17.9 (10.3) <sup>[9-12-15]*</sup>		216	3.9		18.4 (9.2) <sup>[14-15]*</sup>		0.53	
45-49 <sup>[7]</sup>	1347	6.3	17.8 (9.7) <sup>[9-12-15]*</sup>		1043	6.5		17.5 (9.8) <sup>[9-12-15]*</sup>		304	5.5		18.7 (9.7) <sup>[14-15]*</sup>		0.08	
50-54 <sup>[8]</sup>	1756	8.2	18.3 (9.3) <sup>[9-11-14-15]*</sup>		1337	8.4		18.6 (9.4) <sup>[9-11-15]*</sup>		419	7.6		17.6 (8.8) <sup>[3-15]*</sup>		0.06	
55-59 <sup>[9]</sup>	1910	8.9	19.6 (11.5) <sup>[46-8-13-15]*</sup>		1494	9.3		20.2 (12.1) <sup>[3-8-13-15]*</sup>		416	7.6		17.8 (8.7) <sup>[15]*</sup>		< 0.001	
60-64 <sup>[10]</sup>	1914	8.9	20.2 (11.2) <sup>[4-8-13-15]*</sup>		1427	8.9		20.8 (11.4) <sup>[2-9-13-15]*</sup>		487	8.9		18.3 (12) <sup>[14-15]*</sup>		< 0.001	
65-69 <sup>[11]</sup>	2134	9.9	20.4 (11.5) <sup>[3-8-13-15]*</sup>		1569	9.8		21 (11.4) <sup>[2-8-13-15]*</sup>		565	10.3		18.9 (11.7) <sup>[14-15]*</sup>		< 0.001	
70-74 <sup>[12]</sup>	2055	9.6	19.4 (12.4) <sup>[4-11-15]*</sup>		1463	9.1		20 (13) <sup>[3-7-13-15]*</sup>		592	10.8		17.9 (10.6) <sup>[14-15]*</sup>		< 0.001	
75-79 <sup>[13]</sup>	2042	9.5	18.1 (12.8) <sup>[9-12-14-15]*</sup>		1462	9.1		18.3 (13.6) <sup>[9-12-15]*</sup>		580	10.6		17.7 (10.3) <sup>[3-5-14-15]*</sup>		0.28	
80-84 <sup>[14]</sup>	2163	10.1	16.7 (12.7) <sup>[5-8-9-13-15]*</sup>		1526	9.5		17.2 (13.9) <sup>[9-12-15]*</sup>		637	11.6		15.5 (9.2) <sup>[1-3-5-7-10-12]*</sup>		0.05	
≥ 85 <sup>[15]</sup>	2273	10.6	14.5 (13.0) <sup>[1-14]*</sup>		1684	10.5		14.8 (13.6) <sup>[1-14]*</sup>		589	10.7		13.6 (11.2) <sup>[1-13]*</sup>		0.05	

<sup>1-5</sup>Indicates the age group number. SD: standard deviation. \*p-value < 0.05 for the differences in mean 25(OH)D levels between age groups, by independent Student's t-tests. <sup>1</sup>p value<sup>1</sup> for the differences in mean 25(OH)D levels between women and men within each age group, by ANOVA tests with Bonferroni's post hoc analysis.

and only 10.3 % of the whole sample had sufficient/optimal levels of vitamin D (25(OH)D > 30 ng/mL as USES cutoff) (Table II). As shown in table III, the prevalence rate of hypovitaminosis D was significantly higher in men than in women regardless of 25(OH)D cutoffs ( $p < 0.001$ ). Hypovitaminosis D (25(OH)D < 20 ng/mL) was highly prevalent at 72.6 % among patients over 75 years of age, whereas in the groups of 14-29 and 55-74 years prevalence was 59.8 % and 57.6 %, respectively (Table II). The highest rate of hypovitaminosis D was found in patients over 85 years of age (79.4 %), and the lowest rate in the group of 65-69 years (54.9 %) (Fig. 1). When the cutoff value for defining hypovitaminosis D was set at < 30 ng/mL, prevalence was as high as 89.7 % in the whole sample, and it was slightly but significantly higher in men than in women (91.7 % vs 88.9 %, respectively,  $p > 0.001$ ), and also in all age groups (Table III and Fig. 2).

As expected, season had a significant effect on 25(OH)D levels (Table IV and Fig. 3). March (15.1 ng/mL) was the month of the year in which the lowest 25(OH)D levels were found, whereas the highest levels were observed in September (22.2 ng/mL) (Fig. 3). The mean level of 25(OH)D in winter was significantly lower than in the other seasons ( $p < 0.001$ ), with significant differences in levels between spring, summer, and autumn regardless of age group. The highest levels of 25(OH)D were found in the summer (20.9 ng/mL), with mean values above 20 ng/ml in all age groups except in patients over 75 years of age (17.7 ng/mL) (Table IV).

Hypovitaminosis D rates during winter, spring, summer, and autumn were 76.5 %, 68.7 %, 51.8 % and 58.3 %, respectively ( $p < 0.001$ ) (Table V). Winter and spring were the seasons in which hypovitaminosis D was higher in all age groups as compared to summer or autumn ( $p < 0.001$ ). Patients whose age was over 75 years exhibited rates of hypovitaminosis D in all seasons when compared to other age groups except for winter, where hypovitaminosis D rate was higher in the youngest (14-29 years) and/or middle-aged (30-54 years) groups (Table V).

## DISCUSSION

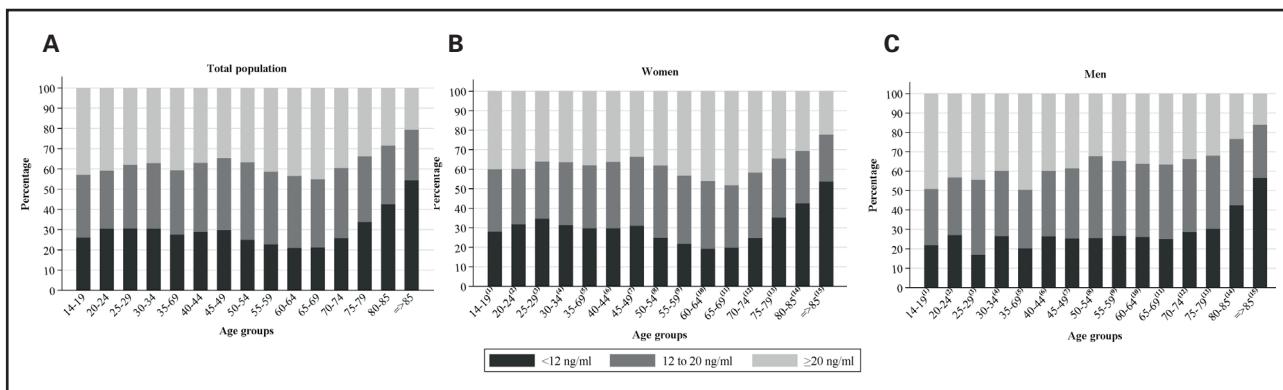
This study explored for the first time vitamin D status in at-risk patients attending primary healthcare facilities in La Rioja, Spain. Our results have shown that hypovitaminosis D was highly prevalent in our region of study. More than two-thirds of the population were vitamin D deficient (30.9 %) or insufficient (32.8 %) according to the USIOM criteria. Vitamin D hypovitaminosis was more prevalent in men (67.1 %) than in women (62.6 %), and up to 72.6 % of patients older than 75 years had 25(OH)D levels below 20 ng/mL. Using a stricter criterion, as the USES cutoff point (30 ng/mL) for defining vitamin D insufficiency, the prevalence rate rose to as high as 92.7 %. As expected, winter was shown to be an important risk factor for decreased 25(OH)D levels.

Our findings indicate a breakthrough in identifying the burden vitamin D represents in order to control and improve the prognosis of this condition. In addition, they support the relevance

**Table II.** Prevalence rate (% (95 % CI)) of vitamin D deficiency, insufficiency, and sufficiency/adequacy in the study population and according to gender

<b>25(OH)D concentrations</b>	<b>n</b>	<b>Total population</b>		<b>n</b>	<b>Women</b>		<b>n</b>	<b>Men</b>		<b>p-value<sup>1</sup></b>
		<b>% (95 % CI)</b>	<b>% (95 % CI)</b>		<b>% (95 % CI)</b>	<b>% (95 % CI)</b>		<b>% (95 % CI)</b>	<b>% (95 % CI)</b>	
<i>US Institute of Medicine</i>										
< 12 ng/mL	6640	30.9 (30.3-31.5)	4920	30.7 (30.0-31.4)	1720	31.3 (30.1-32.6)	0.42			
12 to 20 ng/mL	7052	32.8 (32.2-33.4)	5089	31.8 (31.1-32.5)	1963	35.7 (34.4-37.0)	< 0.001			
> 20 ng/mL	7798	36.3 (35.6-36.9)	5991	37.4 (34.8-36.3)	1807	32.9 (30.5-33.0)	< 0.001			
p-value <sup>2</sup>						< 0.001				
<i>US Endocrinology Society</i>										
< 20 ng/mL	13,692	63.7 (63.1-64.3)	10,009	62.6 (61.8-63.3)	3683	67.1 (65.8-68.3)	< 0.001			
20 to 30 ng/mL	5580	26.0 (25.4-26.5)	4229	26.4 (25.7-27.1)	1351	24.6 (23.5-25.7)	0.007			
> 30 ng/mL	2218	10.3 (9.9-10.8)	1762	11.0 (10.5-11.5)	456	8.3 (7.6-9.0)	< 0.001			
p-value <sup>2</sup>						< 0.001				

p-value<sup>1</sup> for the differences in vitamin D status between women and men within each 25(OH)D concentration category, by the  $\chi^2$  test; p-value<sup>2</sup> for the differences in vitamin D status between women and men, by the  $\chi^2$  test.



**Figure 1.**

Distribution of the study population according to the USA Institute of Medicine criteria to define vitamin D status by age groups and gender. (1-4) Indicates age group number. P value < 0.05 (groups 5, 8, 9, 10, 11, 12, 14, and 15) of the differences in vitamin D (25(OH)D < 20 ng/mL) deficiency prevalence between gender for ages groups.

of vitamin D status screening as part of the routine laboratory bloodwork usually ordered by primary care physicians, especially for groups potentially at risk of inadequacy, and providing appropriate population-based interventions to combat this global public issue associated with serious consequences for health (16). Along these lines, some countries have adopted public health policies that include food fortification, and vitamin D supplementation for high-risk population groups (4).

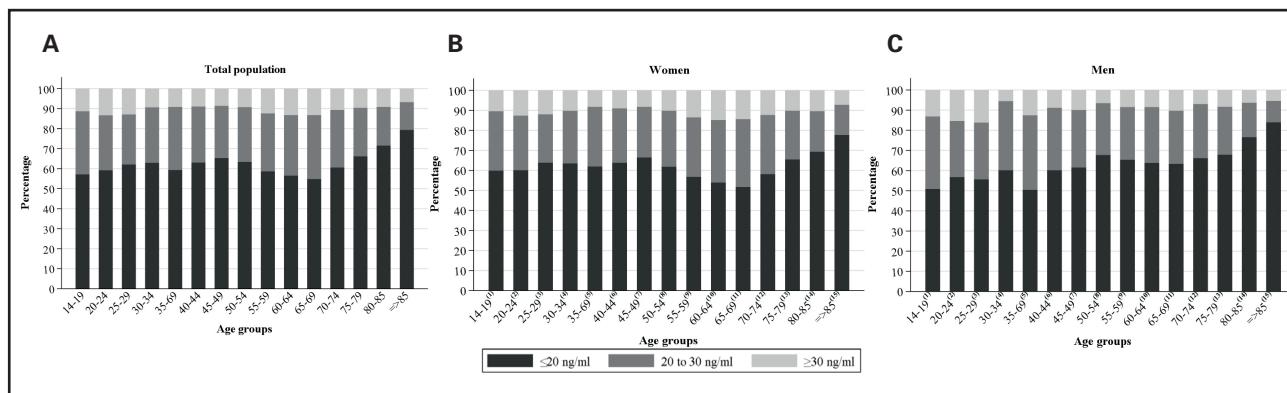
Circulating 25(OH)D levels in the blood are subject to cyclical variations over the course of the year based on genetic (ethnicity, gender, polymorphisms), environmental, and lifestyle factors (UVB exposure, skin pigmentation, clothing style, diet, dietary supplements use), advanced age, and the presence of certain physiological or chronic diseases (4). This suggests that the number of factors contributing to vitamin D deficiency, and their interrelations, should be taken into account when it comes to making an adequate clinical decision (29). Furthermore, it is essential and imperative to guide future public health policies.

Globally, vitamin D insufficiency is prevalent in all regions of the world (2,3). The high prevalence of vitamin D deficiency observed in the current study is comparable to what was previously found in various subpopulations in Spain (17,18,30); the prevalence of 25(OH)D levels lower than 20 ng/mL ranged from 61 % among the youth (21) to 87 % among middle-aged adults (22,23); and in the elderly, whether institutionalized or living in the community, this prevalence ranged from 79 % to 91 % (24-26). Clearly, vitamin D insufficiency is the result of a complex interplay of the aforementioned factors. However, in Spain, despite being a country with many sunlight hours (mean, 2,900 hours/year) (31), a diminished or absent vitamin D synthesis in the skin might partly explain the high prevalence of insufficiency in the Spanish population, including that of La Rioja. It has been proposed that climate change has affected the availability of ultraviolet rays in the region; to be sure, in Spain's location above parallel 35 ° N, the oblique incidence of solar rays conditions that most UVB radiation be absorbed by the ozone layer.

**Table III.** Prevalence rate (% (95 % CI)) of hypovitaminosis D in the study population and according to age groups and gender

		25(OH)D levels < 20 ng/mL						25(OH)D levels < 30 ng/mL							
		n	Mean (SD)	Total population		n	Mean (SD)	Women		n	Mean (SD)	Men		p-value <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>
				% (95 % CI)	% (95 % CI)			% (95 % CI)	% (95 % CI)			% (95 % CI)	% (95 % CI)		
Total population (n = 21,490)		13,692	12.1 (4.6)	63.7 (63.1-64.3)	10,009	12.0 (4.6)	62.6 (61.8-63.3)	3683	12.3 (4.4)	67.1 (65.8-68.3)	< 0.001	< 0.001			
<i>Age group (years)</i>															
14-29 (n = 1304) <sup>1</sup>	780	11.8 (4.9)	59.8 (57.1-62.4)	590	11.4 (5.1)	61.7 (58.7-64.8)	190	13.3 (4.3)	54.4 (49.2-59.7)	< 0.001	0.02	0.02	0.02		
30-54 (n = 5695) <sup>2</sup>	3592	12.5 (4.5)	63.2 (61.8-64.3)	2809	12.4 (4.6)	63.5 (62.1-64.9)	783	12.8 (4.3)	61.4 (58.7-64.1)	0.01	0.16	0.16	0.16		
55-74 (n = 8013) <sup>3</sup>	4617	13.1 (4.3)	57.6 (56.5-58.7)	3284	13.1 (4.3)	55.2 (53.9-56.4)	1333	12.9 (4.4)	64.7 (62.6-66.7)	0.10	< 0.001	< 0.001	< 0.001		
>75 (n = 6478) <sup>4</sup>	4703	10.8 (4.5)	72.6 (71.5-73.7)	3326	10.6 (4.5)	71.2 (69.9-72.5)	1377	11.3 (4.4)	76.2 (74.3-78.2)	< 0.001					
p value <sup>3</sup>				< 0.001	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4		< 0.001	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4		< 0.001	1-4, 2-4, 3-4				
Total population (n = 21,490)		19,272	12.1 (4.6)	89.7 (89.2-90.1)	14,238	15.6 (6.9)	88.9 (88.5-89.5)	5034	15.5 (6.6)	91.7 (90.6-92.4)	0.21	< 0.001			
<i>Age group (years)</i>															
14-29 (n = 1304) <sup>1</sup>	1140	15.7 (7.2)	87.4 (85.6-89.2)	843	15.2 (7.3)	88.3 (86.2-90.3)	297	17.3 (6.5)	85.0 (81.3-88.8)	< 0.001	0.12	0.12	0.12		
30-54 (n = 5695) <sup>2</sup>	5181	16.1 (6.7)	90.9 (90.2-91.7)	4015	15.9 (6.7)	90.8 (89.9-91.6)	1166	16.6 (6.6)	91.3 (89.9-92.9)	0.003	0.50	0.50	0.50		
55-74 (n = 8013) <sup>3</sup>	7020	16.9 (6.5)	87.6 (86.9-88.3)	5135	17.2 (6.6)	86.3 (85.4-87.1)	1885	16.2 (6.4)	91.5 (90.3-92.7)	< 0.001	0.76	0.76	0.76		
>75 (n = 6478) <sup>4</sup>	5931	13.6 (6.9)	91.6 (90.8-92.2)	4245	13.6 (7.1)	90.8 (90.0-91.6)	1686	13.7 (6.5)	93.2 (92.2-94.5)	< 0.001					
p value <sup>3</sup>				< 0.001	1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4		< 0.001	1-2, 1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4		1-3, 1-4, 2-4, 3-4					

<sup>1-4</sup>Indicates age group number. SD: standard deviation. p-value<sup>1</sup> of the differences in mean 25(OH)D levels between women and men within each age group, by independent Student's t-tests. p-value<sup>2</sup> for the differences in hypovitaminosis D between women and men within each age group, by the  $\chi^2$  test. p-value<sup>3</sup> < 0.05 for the differences in mean 25(OH)D levels (by ANOVA tests with Bonferroni's post hoc analysis) or hypovitaminosis D (by  $\chi^2$  tests) between age groups.

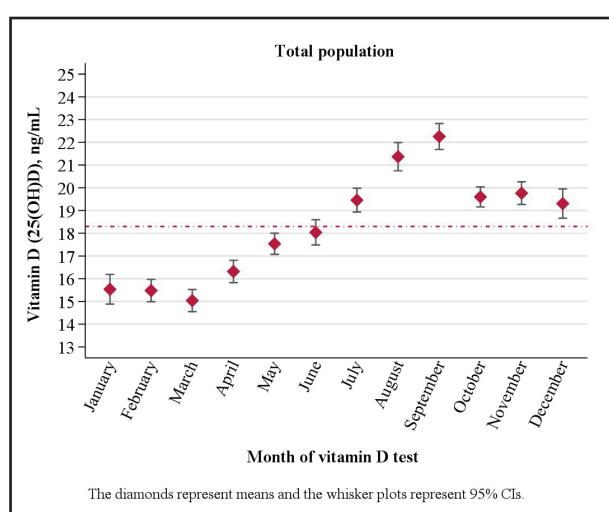
**Figure 2.**

Distribution of the study population according to the USA Endocrinology Society criteria to define vitamin D status by age groups and gender. (1-4) Indicates age group number. P value < 0.05 (groups 8-12, and 14) of the differences in vitamin D (25(OH)D <30 ng/mL) deficiency prevalence between gender for ages groups.

**Table IV.** Mean vitamin D (ng/mL) levels according to age group and season of the year

	n	Winter	n	Spring	n	Summer	n	Autumn	p-value <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>
		Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)		Mean (SD)			
Total population (n = 21,490)	4991	15.3 (11.1)	5652	17.2 (11.1)	5043	20.9 (11.9)	5804	19.6 (11.6)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Age group (years)											
14-29 (n = 1304) <sup>(1)</sup>	284	13.5 (8.9)	286	16.4 (10.29)	354	23.5 (11.2)	380	19.6 (10.7)	0.001	< 0.001	< 0.001
30-54 (n = 5695) <sup>(2)</sup>	1348	14.2 (9.4)	1436	16.8 (8.9)	1301	22.3 (9.7)	1610	18.9 (9.2)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
55-74 (n = 8013) <sup>(3)</sup>	1906	16.8 (11.0)	2130	19.1 (11.9)	1760	22.4 (11.7)	2217	21.5 (11.3)	< 0.001	< 0.001	< 0.001
> 75 (n = 6478) <sup>(4)</sup>	1453	14.7 (12.7)	1800	15.5 (11.6)	1628	17.7 (13.3)	1597	17.5 (13.9)	0.09	< 0.001	< 0.001
p-value <sup>4</sup>		1-3, 2-3, 3-4		1-3, 2-3, 2-4, 3-4		1-4, 2-4, 3-4		1-3, 1-4, 2-3, 2-4, 3-4			

<sup>(1-4)</sup>Indicate age group number. p-values for the differences in mean 25(OH)D levels between winter and spring (p-value<sup>1</sup>), or summer (p-value<sup>2</sup>), or autumn (p-value<sup>3</sup>) within each age group, by independent Student's t-tests. p-value<sup>4</sup> < 0.05 for significant differences in mean 25(OH)D levels between age groups within each season of the year, by ANOVA test with Bonferroni's post hoc analysis.

**Figure 3.**

Mean vitamin D (ng/ml) levels according to month of vitamin D test.

As a consequence, in the last few years, European and Spanish populations have been less exposed to ultraviolet rays, which has compromised cutaneous vitamin D synthesis, particularly during the winter (32). In this context, Serrano et al. (33) estimated the time needed to obtain the recommended daily dose of 1000 IU in Valencia, a Spanish province at 39 ° N. It was found that around midday (between 12:30 and 13:30 h) in January, with 10 % of the body exposed, more than two hours of solar exposure are necessary to obtain an optimal vitamin D dose, whereas the rest of the year exposure time ranges from 7 min in July to 31 min in October (33). Thus, the low 25(OH)D levels observed in our at-risk population in La Rioja (42 ° N) perhaps do not represent an unexpected problem, which may be speculatively accounted for by scarce contents of vitamin D in the diet that cannot be compensated for by vitamin D synthesis in the skin following exposure to UVB, all of this combined with darker skin pigmentation, sunscreen use, and clothing.

In the current study, serum 25(OH)D levels were significantly lower in men than in women. Also in agreement with previous

**Table V.** Prevalence rate (% (95 % CI)) of hypovitaminosis D in the study population, according to age group and season of the year

		25(OH)D levels < 20 ng/mL											
		Winter			Spring			Summer		Autumn			
		n	% (95 % CI)	n	% (95 % CI)	n	% (95 % CI)	n	% (95 % CI)	p-value <sup>1</sup>	p-value <sup>2</sup>	p-value <sup>3</sup>	
Total population (n = 21,490)		3817	76.5 (63.1-64.3)	3883	68.7 (61.8-63.3)	2611	51.8 (65.8-68.3)	3381	58.3 (65.8-68.3)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
Age group (years)													
14-29 (n = 1304)	231	81.3 (76.8-85.8)	209	73.1 (67.9-78.2)	132	37.3 (32.2-42.3)	208	54.7 (49.7-59.7)	0.03	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
30-54 (n = 5695)	1102	81.7 (79.7-83.8)	1007	70.1 (67.7-72.5)	543	41.7 (39.1-44.4)	940	58.4 (55.9-60.8)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
55-74 (n = 8013)	1356	71.1 (69.1-73.1)	1312	61.6 (59.5-63.6)	825	46.9 (44.5-49.2)	1124	50.7 (48.6-52.8)	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
> 75 (n = 6478)	1128	77.6 (75.4-79.8)	1355	75.8 (73.3-77.3)	1111	68.2 (65.9-70.5)	1109	69.4 (67.2-71.7)	0.13	< 0.001	< 0.001	< 0.001	
p-value <sup>4</sup>													

p-value for the differences in hypovitaminosis D between winter and spring (p-value<sup>1</sup>), summer (p-value<sup>2</sup>), or autumn (p-value<sup>3</sup>) within age groups, by the  $\chi^2$  test; p-value<sup>4</sup> is for the differences in hypovitaminosis D between age groups within each season of the year, by the  $\chi^2$  test.

studies (2,30), vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) affected males and females differently, being more prevalent among men, especially among middle-aged adults (55-74 years) and the elderly over 75 years of age. The presence of intrinsic sexual dimorphisms at the molecular and cellular levels, and of differing sex hormones including sex hormone-binding globulin (SHBG), estradiol, and testosterone, may be responsible for these sex differences (34,35). Furthermore, sex differences might also be partly explained by other factors such as adiposity and fat distribution, smoking, physical activity, and clothing/eating habits. However, neither sex hormones nor these sex-specific factors were determined in the current study. Perhaps, sex disparities regarding the use of health services result in a sample where women represent almost 75 % of subjects. This might lead to an underestimation of the overall prevalence of vitamin D deficiency in men. The highest rate of hypovitaminosis D observed in patients with advancing age might be explained by changes in lifestyle and living conditions. The elderly population has been shown to increase indoor and sedentary activities, and to reduce social life; as a consequence, there is a decrease in sunlight exposure (36) that, along with a reduced ability to synthesize vitamin D (4) and conservative clothing habits, might result in a suboptimal vitamin D status. The decrease in food intake and gut absorption (37), medication use, and pre-existing risk factors usually associated with ageing could provide further explanations. We observed an opposite gender association for vitamin D deficiency in younger people (14-29 years), with women exhibiting here a higher prevalence. This may have been due to the fact that in populations at productive ages regular sun exposure tends to decrease because of changes in lifestyle, with an increased amount of time spent in indoor activities. The liberal use of sunscreen, a pattern especially common among younger women when compared to men, may also support these findings (38). Therefore, in order to ensure sunlight exposure, a promotion of suitable outdoor activities for the different age groups should be included in the setting of health care counseling.

We observed, as in the rest of the world and in other regions of Spain (2,30,33,39), a seasonal variation in serum 25(OH)D levels, with the highest levels being found at the end of summer (August and September), and the lowest levels at the end of winter (February and March). In the current study, the prevalence of hypovitaminosis D followed a seasonal pattern ranging from 51.8 % to 76.5 %, with higher rates in winter in all age groups as compared to summer or autumn. Few hours of sunlight exposure, limited cutaneous synthesis of vitamin D, and the excessive exposure time that is required may account for the low 25(OH)D levels recorded during the months of winter. Patients over 75 years exhibited high rates of deficiency or insufficiency throughout the year; however, in winter, the most severely affected age groups included the youngest sample and middle-aged adults. In winter, one individual may require more than two hours of sun exposure to obtain an optimal dose of vitamin D (33). Thus, it is possible that the oldest group of people had spent more minutes in the sun during the middle hours of the day during winter.

Finally, as of today, the optimum serum level of 25-hydroxyvitamin D remains controversial. It was remarkable for us to find that, when 30 ng/mL and 20 ng/mL were the USES-based cutoff values for vitamin D insufficiency and deficiency, respectively, as many as 89.7 % of patients had insufficient levels and 63.7 % of these were even classified as deficient in vitamin D. This finding suggests that the cutoff value proposed by different international (27,40) and Spanish (41) scientific societies for sufficient or desirable vitamin D levels, namely above 30 ng/mL, invariably shows an important prevalence of subclinical vitamin D deficiency in our at-risk population. In fact, many clinicians frequently report that many healthy people are probably misclassified as deficient in vitamin D.

The main strengths to be considered for our study include a large sample for whom information on 25(OH)D concentrations was available, and the use of the Liaison test, which assesses total 25(OH)D concentrations (i.e., vitamins D2 and D3). However, our study has an important limitation that must be commented on. First, our sample was shaped by an at-risk population instead of healthy subjects, and most of the patients included were women; therefore, the study did not fulfil the criteria for representativeness of the population. However, we examined vitamin D levels in patients with no vitamin D supplementation. Therefore, the prevalence of hypovitaminosis D observed probably reflects the true figure for the general population. Second, the amount of time that our patients spent in the sun was not recorded. We did, however, use the season as a proxy for sun exposure. Third, lifestyle factors such as physical activity and diet, or pathological conditions, were not considered, and they are factors that should be considered in future studies.

## CONCLUSIONS

In La Rioja, Spain, hypovitaminosis D was highly prevalent among PHC users, especially in the older age groups and during the winter months. In order to prevent vitamin D deficiency, health-care advice should be focused on ensuring an optimal vitamin D status through adherence to healthy lifestyles, including a complete and varied diet rich in vitamin D food sources and promotion of outdoor activities, especially during the winter months when sunlight hours tend to decrease.

## REFERENCES

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153-65.
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:138-45.
- Roth DE, Abrams SA, Aloia J, Bergeron G, Bourassa MW, Brown KH, et al. Global prevalence and disease burden of vitamin D deficiency: a roadmap for action in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1430(1).
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl D A, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23-45.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39:322-50.
- Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med* 2008;29:453-61.
- Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academy Press; 2010.
- Uday S, Höglér W. Nutritional Rickets and Osteomalacia in the Twenty-first Century: Revised Concepts, Public Health, and Prevention Strategies. *Curr Osteoporos Rep* 2017;15:293-302.
- Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2015;96:365-408.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1153-8.
- Basit S. Vitamin D in health and disease: a literature review. *Br J Biomed Sci* 2013;70:161-72.
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
- Kheiria B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens* 2018;24:9.
- Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:118-26.
- Muscogiuri G, Altieri B, Annweiler C, Baleria G, Pal HB, Boucher BJ, et al. Vitamin D and chronic diseases: the current state of the art. *Arch Toxicol* 2017;91:97-107.
- González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al. Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:321-8.
- Rigueira García AI. Recomendaciones sobre suplementos de vitamina D y calcio para las personas adultas en España. *Rev Esp Salud Pública* 2012;86:461-82.
- Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM. Vitamin D deficiency in Spain. Reality or myth? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2014;6:5-10.
- Togo A, Espadas Maciá D, Blanes Segura S, Sívó Diaz N, Villalba Martínez C. Is there vitamin D deficiency in children in a sunny Mediterranean city? *An Pediatr* 2016;84:163-9.
- González-Padilla E, Soria López A, González-Rodríguez E, García-Santana S, Mirallave-Pescador A, Groba Marco M del V, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in medical students in Gran Canaria, Canary Islands (Spain). *Endocrinol Nutr* 2011;58:267-73.
- Vaqueiro M, Bare M, Anton E, Andreau E, Moya A, Sampere R, et al. Hypovitaminosis D associated to low sun exposure in the population over 64 years old. *Med Clin (Barc)* 2007;129:287-91.
- Díaz-López A, Jardi C, Villalobos M, Serrat N, Basora J, Arija V. Prevalence and risk factors of hypovitaminosis D in pregnant Spanish women. *Sci Rep* 2020;10:15757.
- Quesada-Gómez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:175-7.
- Niño Martín V, Pérez Castrillón JL. Niveles de vitamina D en población mayor de 65 años. *REEMO* 2008;17:1-4.
- Almirall J, Vaqueiro M, Baré ML, Anton E. Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels and high arterial blood pressure in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:503-9.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US); 2011.
- Pilz S, Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, Keppel MH, et al. Vitamin D testing and treatment: A narrative review of current evidence. *Endocr Connect* 2019;8:27-43.
- Valverde NC, Gómez QJ, Manuel J. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? La 25-hidroxivitamina D el marcador del estatus corporal de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min* 2014;S5-10.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). *Anuario Estadístico de España*; 2019. Available from: [https://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario19/anu19\\_completo.pdf](https://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuario19/anu19_completo.pdf)
- Lai AT, Lin IC, Yang YW, Wu MF. Climate change and human health. *J Intern Med Taiwan* 2012;23:343-50.

33. Serrano MA, Cañada J, Moreno JC, Gurrea G. Solar ultraviolet doses and vitamin D in a northern mid-latitude. *Sci Total Environ* 2017;574:744-50.
34. Anic GM, Albanes D, Rohrmann S, Kanarek N, Nelson WG, Bradwin G, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and serum sex steroid hormones among men in NHANES. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;85:258-66.
35. Zhao D, Ouyang P, de Boer IH, Lutsey PL, Farag YM, Guallar E, et al. Serum vitamin D and sex hormones levels in men and women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Maturitas* 2017;96:95-102.
36. Rodríguez Sangrador M, Beltrán de Miguel B, Cuadrado Vives C, Moreiras Tuni O. Comparative analysis of vitamin D status and solar exposition habits in adolescent and elderly Spanish women. The Five Countries Study (OPTIFORD Project). *Nutr Hosp* 26:609-13.
37. Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:651-60.
38. Holman DM, Berkowitz Z, Guy GP, Hawkins NA, Saraiya M, Watson M. Patterns of sunscreen use on the face and other exposed skin among US adults. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:83-92.e1.
39. Pereda CA, Nishishinya MB, Roldan EJA. 25-Hydroxyvitamin D serum levels in rheumatic female patients in southeast Spain: The paradigm of daily optimal sunshine levels and inadequate vitamin D status. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2019;66:181-7.
40. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GEH, et al. IOF position statement: Vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
41. Gómez de Tejada Romero MJ, Sosa Henríquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Min* 2011;3:53-64.



## Trabajo Original

Otros

### Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente

*Evolution of patients infected with SARS-CoV-2 according to previous metabolic status*

María Martínez Urbistondo<sup>1</sup>, Alberto Mora Vargas<sup>1</sup>, Esther Expósito Palomo<sup>1</sup>, María Aparicio de Miguel<sup>1</sup>, Raquel Castejón Díaz<sup>1</sup>, Lidia Daimiel<sup>2</sup>, Omar Ramos López<sup>3</sup>, Rodrigo San Cristóbal<sup>2</sup>, J Alfredo Martínez<sup>2,4</sup> y Juan Antonio Vargas Núñez<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid. España. <sup>2</sup>Precision Nutrition Program. IMDEAFood. UAM-CSIC. Madrid, España. <sup>3</sup>Facultad de Medicina y Psicología. Universidad de Baja California. Tijuana, Baja California. México. <sup>4</sup>CIBERobn. Instituto Carlos III. Madrid, España. <sup>5</sup>Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España

#### Resumen

**Introducción:** la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) engloba un amplio espectro de síntomas entre los que destacan los trastornos respiratorios, digestivos, hematológicos y dermatológicos. La interacción del virus con las células ubicadas en el tracto respiratorio provoca la liberación de mediadores inflamatorios cuya producción podría estar relacionada con la obesidad, la diabetes y los eventos cardiovasculares.

**Objetivos:** el objetivo de esta investigación ha sido analizar el estado metabólico al ingreso de los pacientes infectados por SARS-CoV-2 y su capacidad para predecir el desenlace clínico.

**Métodos:** este trabajo consiste en un estudio retrospectivo basado en una cohorte de 165 pacientes ingresados consecutivamente en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda entre marzo y abril de 2020 con criterios de neumonía COVID-19 según las pautas de la OMS. Las variables registradas incluyeron datos socio-demográficos y epidemiológicos, herramientas diagnósticas y complicaciones durante el ingreso hospitalario. El Servicio de Bioquímica del centro realizó los análisis de laboratorio empleando procedimientos validados. El estudio estadístico incluye modelos univariantes y multivariados, ajustados por las características basales clínicamente relevantes de la población.

**Resultados:** la comorbilidad más frecuente en nuestra población fue la hipertensión arterial (44,0 %), seguida por la dislipemia (32,1 %), la obesidad (30,9 %) y la diabetes *mellitus* (20,0 %). En el análisis multivariante, la asociación del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con el índice de masa corporal (IMC) resultó estadísticamente significativa, con un 19 % más de riesgo en aquellos pacientes con  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . El modelo univariante reveló la asociación estadísticamente significativa de la obesidad y el ingreso en la UCI con la duración de la estancia hospitalaria ( $p < 0,05$ ). La relación entre glucemia basal y mortalidad intrahospitalaria también resultó estadísticamente significativa ( $p = 0,03$ ). Los niveles bajos de colesterol total se asociaron a una tasa mayor de ingresos en la UCI ( $p = 0,007$ ).

**Conclusiones:** la obesidad se asocia a una mayor estancia hospitalaria y necesidad de ingreso en la UCI en los pacientes infectados por el SARS-CoV-2. El descenso en las cifras de colesterol total y una glucemia basal alterada son factores de riesgo del ingreso en la UCI y la mortalidad intrahospitalaria. La categorización en función del grado de obesidad de los pacientes podría ser de utilidad en el desarrollo de un modelo de medicina de precisión en el contexto de la COVID-19.

#### Palabras clave:

COVID-19. Obesidad. Síndrome metabólico.

Recibido: 05/12/2020 • Aceptado: 17/02/2021

*Conflictos de interés y agradecimientos:* los autores declaran que no presentan conflictos de interés en lo referente al contenido de este artículo. También los autores desean expresar su agradecimiento a SEMI, CIBERobn, IMDEA y el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda por su apoyo institucional.

Martínez Urbistondo M, Mora Vargas A, Expósito Palomo E, Aparicio de Miguel M, Castejón Díaz R, Daimiel L, Ramos López O, San Cristóbal R, Martínez JA, Vargas Núñez JA. Evolución de la infección por SARS-CoV-2 en función del estado metabólico previo del paciente. Nutr Hosp 2021;38(5):1068-1074

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03469>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

María Martínez Urbistondo. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Calle Joaquín Rodrigo, 1. 28222 Majadahonda, Madrid. España  
e-mail: mmurbistondo@salud.madrid.org

## Abstract

**Introduction:** coronavirus disease 2019 (COVID-19) encompasses a wide spectrum of symptoms, including respiratory, gastrointestinal, hematological, and dermatological manifestations. The virus interaction with cells located in the respiratory tract causes the release of inflammatory mediators, whose involvement could be exacerbated by co-existing obesity, diabetes, and cardiovascular events.

**Objectives:** the objective of this research was to analyze the clinically metabolic status in patients who have suffered COVID-19 disease in order to predict the outcome.

**Methods:** this research is a retrospective study based on a cohort of 165 consecutively admitted patients with criteria for COVID-19 pneumonia according to WHO guidelines at the Hospital Universitario Puerta de Hierro between March and April 2020. Recorded variables included demographic and epidemiological data plus diagnoses as well as morbid complications during hospitalization. The Biochemistry Unit Laboratory carried out laboratory analyses according to validated operational procedures. The statistical tests included univariate and multivariate models adjusted for baseline characteristics and clinically relevant features.

**Results:** the most frequent comorbidity in our cohort was arterial hypertension (44.0 %), followed by dyslipidemia (32.1 %), obesity (30.9 %), and diabetes mellitus (20.0 %). The association between admission to the intensive care unit (ICU) with body mass index (BMI) in a multivariate model was statistically significant, evidencing that obese subjects ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) have a 19 % higher risk of requiring ICU care. The univariate model revealed a statistically significant association between obesity and ICU admission and length of hospital stay ( $p < 0.05$ ). The relationship between baseline blood glucose and in-hospital mortality was also statistically significant ( $p = 0.03$ ), as well as with total cholesterol and ICU admission ( $p = 0.007$ ).

**Conclusions:** obesity is related to a longer time of hospitalization and a higher rate of admissions to the ICU. Low total cholesterol levels and abnormal baseline blood glucose were risk factors for ICU requirement and in-hospital mortality. Patient categorization based on obesity could be valuable in the development of a precision medicine model within the COVID-19 pandemic.

**Keywords:**

COVID-19. Obesity.  
Metabolic syndrome.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) apareció en China en diciembre de 2019, con una rápida expansión posterior por todo el mundo hasta ser declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020 (1). La infección por el coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) abarca un amplio espectro de síntomas, dentro de los cuales destacan, junto a la fiebre, los trastornos respiratorios, gastrointestinales, hematológicos y dermatológicos (2). La severidad de esta viremia resulta también variable, siendo asintomática hasta en un 30-40 % de los pacientes infectados, dependiendo de las series (3). De acuerdo con distintas publicaciones e informes oficiales hasta la fecha, aproximadamente un 80 % de los afectados presentan enfermedad leve-moderada, un 15 % patología grave y el 5 % restante requiere ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) ante una situación crítica (4). La tasa de mortalidad se sitúa en el 3-15 %, con variabilidad entre los estudios en función del tamaño muestral, las características basales de la población y la situación epidemiológica general, así como la disponibilidad de pruebas diagnósticas (5).

La evolución de la enfermedad se categoriza en dos posibles fases: una primera denominada virémica y una segunda relacionada con fenómenos inflamatorios, debidos en gran parte a una respuesta inmune alterada por parte del huésped, desarrollándose la denominada "tormenta de citoquinas" (6). La interacción del virus con las células situadas a nivel del tracto respiratorio provoca la activación del sistema inmune innato y, como consecuencia, también el de las células epiteliales, endoteliales y macrófagos, generando la liberación de mediadores inflamatorios como IL-6, IP-10, MIP-1 y MCPD, con implicación de los monocitos y las células T (7). Esta cascada inflamatoria se ha relacionado con el síndrome de distrés respiratorio, eventos tromboembólicos y lesiones miocárdicas, con mal pronóstico habitualmente y donde la base genética puede jugar un papel relevante (8,9).

Por otro lado, las enfermedades cardiovasculares se han catalogado como la gran epidemia del siglo XXI. En España, la hipertensión alcanza prevalencias por encima del 60 % en los mayores de 60 años, con mal control de la misma en aproximadamente la mitad de los casos (11). Además, en torno a un 10-15 % de los adultos españoles padecen diabetes, en su gran mayoría de tipo 2, y el 30-50 % han sido diagnosticados de dislipemia (10). A estos cuadros mórbidos se les suman otros factores de riesgo cardiovascular, como el sobrepeso y la obesidad, suponiendo entre un 25 % y un 50 %, respectivamente, en nuestro medio (12). El estado nutricional y una dieta inadecuada, junto a estilos de vida sedentarios e insanos, se han manifestado como factores pronósticos en otras infecciones respiratorias, por lo que es posible que jueguen un papel importante también en el caso del SARS-CoV-2. De hecho, algunos grupos de alimentos y nutrientes resultan claves en las propuestas de reforzar el sistema inmune como estrategia de defensa frente a patologías inflamatorias (13). En un análisis previo basado en una cohorte española (14) se describen la edad, la cirrosis, la enfermedad renal crónica y la elevación de la proteína C-reactiva (PCR) como condiciones asociadas de forma independiente a una mayor mortalidad en la COVID-19. Otros estudios señalan a la hipertensión, la diabetes y la obesidad como factores de mal pronóstico en relación con la COVID-19 (5).

Dada la alta prevalencia de dichas patologías y su asociación con diversos mecanismos inflamatorios, en ocasiones comunes con la propia infección por SARS-CoV-2, es necesario profundizar en los factores determinantes que discriminan el perfil de riesgo de cada paciente y, por lo tanto, su pronóstico, con énfasis en las diferencias interindividuales para una medicina más personalizada. El objetivo del presente trabajo ha consistido en analizar el estado proinflamatorio general previo al ingreso en pacientes que han padecido COVID-19, y su capacidad de predicción del desenlace de dicha enfermedad en función de la situación en términos de hiperglucemia, hipercolesterolemia y exceso de peso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación es un estudio retrospectivo basado en una serie de 165 sujetos ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid, España) entre el 15 de marzo y el 15 abril de 2020. Todo paciente admitido cumplía los criterios de neumonía por COVID-19 según las guías de la OMS, prefijándose una PCR para SARS-CoV-2 positiva para la inclusión.

Las variables registradas incluyeron datos administrativos, socio-demográficos y epidemiológicos, comorbilidades, métodos diagnósticos e información de la evolución de la enfermedad. Las comorbilidades y complicaciones durante la estancia hospitalaria se definieron como diagnósticos incluidos en la historia clínica al ingreso y al alta. El índice de comorbilidad de Charlson (15) se ha aplicado como escala pronóstica en numerosos estudios previamente, estableciéndose en este sentido una clara relación entre su puntuación y la probabilidad de fallecimiento en el próximo año, contando para ello con 19 ítems tales como diabetes, cáncer, eventos cardiovasculares y hepatopatía, entre otros. De hecho, el valor 0 se asocia a una tasa de mortalidad anual del 12 %, entre 1 y 2 a una del 26 %, entre 3 y 4 a una del 52 % y por encima de 5 a una tasa del 85 %, cuya estimación en esta población está basada en la elevada mortalidad en relación con la infección por SARS-CoV-2. Las cifras de tensión arterial empleadas fueron las registradas por el sistema de triaje del centro a la llegada al Servicio de Urgencias. Los datos de colesterol y glucemia basal se obtuvieron de la primera analítica realizada durante el ingreso. El día de extracción de la misma se consideró como día cero (0) en nuestros análisis. La talla y el peso fueron autorreferidos en todos los casos, con cálculo posterior del índice de masa corporal (IMC: kg/m<sup>2</sup>).

El registro de datos se desarrolló a través de lo recogido en la historia clínica electrónica (SELENE System, Cerner Iberia, S.L.U, Madrid, España), cumplimentando un formulario de referencia establecido previamente por los investigadores principales del presente estudio. Este trabajo no requirió la extracción de muestras sanguíneas aparte de las necesarias según el protocolo del Hospital Puerta de Hierro (Majadahonda, Madrid). Los análisis de laboratorio fueron llevados a cabo por el Servicio de Bioquímica del centro siguiendo técnicas analíticas validadas. El triaje se realizó de acuerdo con la escala de Manchester (16), siendo este el procedimiento habitual en nuestro centro. Dos investigadores expertos lo revisaron para garantizar la validez del protocolo.

Las variables cuantitativas se expresan en medias y desviaciones estándar, mientras que las variables cualitativas se exponen como frecuencias y proporciones. Los pacientes se categorizaron en grupos para el estudio de la asociación entre los días de ingreso y las distintas comorbilidades, considerándose en el grupo 1 (de control) aquellos con valores de glucemia basal, colesterol total o IMC en niveles de normalidad, y en el grupo 2 aquellos otros con cifras por encima de las de referencia. Los tests del chi cuadrado y la t de Student no pareada se aplicaron para el análisis univariante, y la regresión logística para el análisis multivariante, con el fin de obtener la *odds ratio* (OR) y sus intervalos

de confianza. El modelo se ajustó conforme a las características basales de la población y el día de extracción para controlar los posibles sesgos y las potenciales variables de confusión. El programa utilizado para su ejecución y análisis fue el STATA (versión 12.1 for Windows, Texas, EUA), cuyos manuales de instrucción se siguieron durante el proceso estadístico. Los valores de p (de dos colas) por debajo de 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

El Comité de Ética para la Investigación del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda aprobó el estudio (PI 94/20). Todos los sujetos participantes dieron su consentimiento informado antes de su inclusión en el mismo. Este trabajo siguió las guías de la legislación española y europea, así como la Declaración de Helsinki, sin declararse conflictos de interés ni fuentes de financiación externas por parte de ninguno de los autores.

## RESULTADOS

Las características de la población a estudio recogidas se resumen en la tabla I. El 66,1 % de la muestra eran hombres y el 33,9 % mujeres, con una edad media de 62,8 años. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (44,0 %), seguida por la dislipemia (32,1 %), la obesidad (30,9 %) y la diabetes mellitus (20,0 %). El IMC mínimo en la muestra fue de 20,8 kg/m<sup>2</sup>. La media de días de ingreso fue de 14 (13,1) y las tasas de ingreso en la UCI y de mortalidad fueron del 13,3 % y el 10,1 %, respectivamente.

El estudio de la asociación entre el ingreso en la UCI y los diferentes factores de riesgo cardiovascular (Tabla II) reveló que la relación con el IMC y el colesterol sérico de ese desenlace clínico resulta estadísticamente significativa, con una OR de 1,19 ( $p = 0,028$ ) y 0,96 ( $p = 0,007$ ), respectivamente. La glucemia basal se sitúa en el límite ( $p = 0,056$ ) de la significación estadística.

El modelo univariante de la asociación entre factores de riesgo cardiovascular e ingreso en UCI (Tabla III) mostró una relación estadísticamente significativa con la obesidad ( $p = 0,003$ ). En concreto, un 50 % de los ingresados en la UCI presentaban un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

El modelo univariante de la relación entre factores de riesgo cardiovascular y mortalidad intrahospitalaria (Tabla III) mostró una asociación estadísticamente significativa con la glucemia basal alterada ( $p = 0,03$ ). De hecho, un 87,5 % de los fallecidos contaban con glucemias basales por encima de 100 mg/dL o 5,55 mmol/L. Del total de pacientes con glucemia basal alterada en la muestra, un 25,71 % eran diabéticos conocidos. En este contexto, el 43,75 % de los fallecidos eran ya diabéticos previamente.

La relación entre factores de riesgo cardiovascular y días de hospitalización (Tabla III) resultó estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,02$ ). La estancia hospitalaria media fue de 17,23 días (12,62-21,84) en los pacientes obesos frente a 12,03 (10,09-13,97) en los no obesos.

La distribución de la población estudiada según el IMC (Fig. 1) reveló una estancia media hospitalaria y una media de ingresos

**Tabla I.** Características basales metabólicas, clínicas y epidemiológicas de la población estudiada con sus descriptores estadísticos (n, media, proporción y desviación estándar)

Variables	Total (n = 165)
Edad, años (DE)	62,8 (11,6)
Varón/Mujer (n, %)	109 (66,06)/56 (33,94)
Días de síntomas al ingreso (DE)	7,6 (4,0)
Índice de Charlson (DE)	0,84 (1,42)
Hipertensión arterial (n, %)	66 (44)
Dislipemia (n, %)	53 (32,12)
Diabetes mellitus (n, %)	33 (20)
IMC (kg/m <sup>2</sup> , DE)	28,39 (4,59)
Obesidad (n, %)	51 (30,9)
Colesterol total (mmol/L, DE)	3,59 (0,89)
TAS (mmHg, DE)	137,84 (21,86)
TAD (mmHg, DE)	79,06 (14,14)
Glucemia basal (mmol/L, DE)	7,23 (3,28)
Fumador actual (n, %) <sup>†</sup>	11 (7,07)
PCR (mg/L, DE)	132,8 (143,7)
IL-6 > 100 pg/mL (n, %)	55 (33,3)
Días de ingreso (DE)	14,0 (13,1)
Unidad de cuidados intensivos (n, %)	22 (13,3)
Diabetes mellitus en ingresados en la UCI (n, %)*	6 (27,3)
Mortalidad (n, %)	16 (10,1)

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica; UCI: unidad de cuidados intensivos; PCR: proteína C-reactiva; IL-6: interleuquina 6. \*Ante la comorbilidad incluida en el índice de comorbilidad de Charlson que es más frecuente en los pacientes ingresados en la UCI. <sup>†</sup>Número de cigarrillos diarios igual o superior a 1.

en la UCI significativamente mayores en los obesos. Un 21,6 % de los pacientes con IMC ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> requirieron cuidados intensivos frente a un 8,7 % en el grupo con IMC menor. La diferencia en tiempo de hospitalización superó los 5 días en función de la situación ponderal de obesidad.

## DISCUSIÓN

Los distintos componentes del síndrome metabólico han sido descritos como factores de mal pronóstico en otras pandemias respiratorias similares a la actual de COVID-19 (17). En este contexto, el concepto de la medicina personalizada adquiere especial importancia en la orientación diagnóstica y terapéutica precoz para una mejor evolución y seguimiento de la enfermedad. De hecho, una propuesta por parte del Kings College de Londres (18) categoriza a los pacientes afectados por COVID-19 en seis grupos en función de la sintomatología predominante (síndrome gripal sin fiebre, síndrome gripal con fiebre, clínica gastrointestinal, gravedad nivel 1 —astenia—, gravedad nivel 2 —confusión— y gravedad nivel 3 —abdominal y respiratorio) con claras diferencias entre ellos, en cuanto a necesidad de ingreso hospitalario y soporte ventilatorio. La pertenencia a los conglomerados o “clusters” 4, 5 o 6 comportaba un perfil de mayor edad y fragilidad, así como obesidad y diabetes mellitus como comorbilidades más frecuentes. La alta prevalencia en nuestro medio de componentes del síndrome metabólico implica la pre-existencia de sus manifestaciones en gran parte de los pacientes ingresados por COVID-19.

La asociación entre los factores seleccionados y los principales eventos (días de ingreso, área de hospitalización y mortalidad) en modelos univariantes y multivariantes evidencia que las hipótesis planteadas eran certeras en cuanto a que determinadas situaciones metabólicas como la obesidad y la diabetes, relacionadas con la inflamación, podrían tener impacto en el desenlace clínico de la población española. Esta investigación contribuye a explicar que la situación metabólica al ingreso, particularmente la obesidad, la diabetes y ciertas enfermedades cardiovasculares, pueden influir en la evolución de la enfermedad por COVID-19 (19) con más complicaciones y peor pronóstico.

Como primer hallazgo destacable aparece la asociación entre obesidad y una mayor estancia hospitalaria y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los mecanismos subyacentes pueden ser múltiples (20,21). La suma de fenómenos inflamatorios, en concreto la liberación de citoquinas en la patogenia de la propia infección por SARS-CoV-2 y la preexistente en estos pacientes por exceso de peso de forma mantenida, conlleva un daño endotelial con una respuesta inmune ineficaz por parte del huésped y una consecuente peor evolución de la enfermedad. Ambos cuadros se han relacionado con elevados niveles séricos de clásicos mar-

**Tabla II.** Odds ratio (OR) del ingreso en la unidad de cuidados intensivos en el modelo de regresión logística multivariante, ajustada por diferentes factores de riesgo cardiovascular

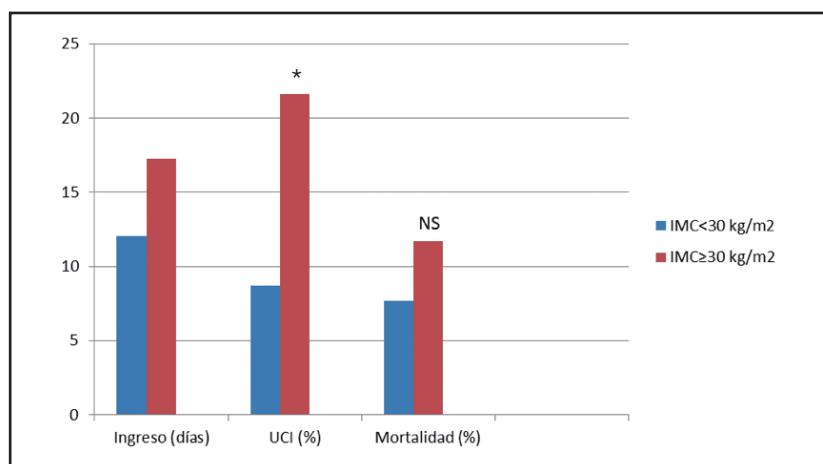
UCI	Odds ratio	IC 95 %	p
Glucemia basal (mmol/L)	1,01	1,00-1,03	0,056
Colesterol total (mmol/L)	0,96	0,94- 0,99	0,007
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	1,19	1,02-1,40	0,028

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; TAS: tensión arterial sistólica; TAD: tensión arterial diastólica. Ajustado por edad, sexo, índice de Charlson, TAS, TAD, tabaquismo y consumo habitual de bebidas alcohólicas.

**Tabla III.** Relación entre necesidad de ingreso en la UCI y días de ingreso con los factores pronósticos estudiados en la población ingresada por COVID-19

Planta de hospitalización	Planta convencional (n = 143)	UCI (n = 22)	p
Glucemia ≥ 5,55 mmol/L (n, %)*	88 (61,5)	17 (77,3)	0,15
Colesterol ≥ 5,18 mmol/L (n, %)*	18 (12,6)	1 (4,5)	0,26
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	40 (27,9)	11 (50,0)	0,03
	Mortalidad intrahospitalaria (n = 16)	No mortalidad intrahospitalaria (n = 149)	p
Glucemia ≥ 5,55 mmol/L (n, %)	14 (87,5)	87 (58,4)	0,03
Colesterol ≥ 5,18 mmol/L (n, %)	0 (0)	19 (12,8)	0,10
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	6 (37,5)	42 (28,2)	0,38
Días de ingreso	Grupo 1 (IC 95 %)	Grupo 2 (IC 95 %)	p
Glucemia basal ≥ 5,55 mmol/L (n, %)*	14,42 (10,15-16,51)	13,33 (11,71-17,13)	0,61
Colesterol total ≥ 5,18 mmol/L (n, %)*	13,20 (10,70-15,72)	13,57 (5,28-21,87)	0,91
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (n, %)	12,03 (10,09-13,97)	17,23 (12,62-21,84)	0,02

Grupo 1: valores de glucemia basal, colesterol total e IMC en niveles de normalidad. Grupo 2: valores de glucemia basal, colesterol total e IMC mayores que la referencia. La pertenencia al grupo 1 o 2 implica la cobertura del criterio indicado en esa columna, sin ser preciso el cumplimiento de los tres criterios analizados (glucemia basal, colesterol total o IMC). IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; UCI: unidad de cuidados intensivos. \*Glucemia ≥ 5,55 mmol/L = 100 mg/dL. Colesterol ≥ 5,18 mmol/L = 200 mg/dL.



**Figura 1.**

Distribución de los pacientes con COVID-19 en función del índice de masa corporal en relación con los días de ingreso, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y la mortalidad intrahospitalaria.\*IMC: índice de masa corporal; UCI: unidad de cuidados intensivos; NS: no significativo.

cadres de inflamación como son la IL-6, la proteína C-reactiva o la ferritina (22). Además, la obesidad implica habitualmente una función respiratoria reducida, habiéndose descrito un volumen de reserva, una capacidad funcional y una distensibilidad pulmonar menores, complicando la aplicación de técnicas de soporte ventilatorio en estos casos (23). Por otro lado, normalmente se trata de pacientes con otras enfermedades cardiovasculares concomitantes (hipertensión o síndrome de apnea del sueño, entre otros), ya publicados por otros autores como factores independientes de mala evolución de la COVID-19 (24). Además, determinadas

alteraciones de la inmunocompetencia, ligadas a la obesidad y otros procesos meta-inflamatorios que conllevan desequilibrios funcionales en las células endoteliales, las mesenquimales y los adipocitos, pueden contribuir a la tormenta de citoquinas y promover la fibrosis pulmonar (25). La insuficiencia respiratoria es compatible con los casos graves de infección por SARS-CoV-2 en que los monocitos y los macrófagos, junto con el factor NF-κB, el TNF-alfa y la IL-6, podrían estar implicados, así como el interferón de tipo 1 (26). Las recomendaciones de nutrición clínica para pacientes hospitalizados con COVID-19 señalan que las interven-

ciones dietéticas deben ser personalizadas, permitiendo asegurar el control de la ingesta energética y proteica junto a un aporte equilibrado de micronutrientes (21).

La alteración de la glucemia basal representa también una condición de riesgo de mortalidad intrahospitalaria (27). La respuesta inflamatoria a la infección por SARS-CoV-2 conlleva una producción aumentada de las hormonas que favorecen la hiperglucemia, incluido el cortisol, y las relacionadas con la descarga adrenérgica (28). De hecho, la hiperglucemia se ha planteado como elemento determinante de ciertas complicaciones cardiovasculares, dada su participación en la activación plaquetaria y monocitaria, planteándose un posible incremento de la virulencia del SARS-CoV-2 (29). Además, al igual que en el caso de la obesidad, la diabetes condiciona cierto estado proinflamatorio con posible efecto sinérgico sobre el daño producido por el propio virus (30,31). Por tanto, la hiperglucemia puede ser reflejo de un diagnóstico de diabetes mal controlada, así como consecuencia del estrés secundario a la propia infección.

Las cifras bajas de colesterol sérico se asocian con frecuencia a cierto grado de malnutrición, convirtiendo a estos pacientes en más propensos a las infecciones, considerando al colesterol como marcador de morbilidad (27). Así, varias alteraciones del perfil lipídico son compatibles con otro tipo de patologías, como es la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no tratada o las neoplasias hematológicas (32,33,34). Además, una revisión reciente ha puesto de manifiesto la frecuente presencia de hipコレsterolemia en los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, con sepsis u otros enfermos críticos (35). En nuestro trabajo, la relación entre las cifras de colesterol y el ingreso en la UCI resultó inversa y estadísticamente significativa, acorde con lo publicado en este sentido. La inclusión de la colesterolemia en la discriminación de los grupos analizados debe considerar que niveles bajos de colesterol son indicativos de riesgo, mientras que en la obesidad otros marcadores lipídicos, como los triglicéridos y el VLDL-colesterol, pueden representar un mayor valor diagnóstico y pronóstico. En ciertos casos, los pacientes diabéticos de tipo 2 pueden mostrar un fenotipo de hipertrigliceridemia, bajos niveles de HDL-colesterol y colesterol total y elevación del LDL-colesterol, pudiendo haber más LDL pequeñas pero con el LDL total dentro de la normalidad (36).

Este estudio presenta algunas limitaciones, ya que una muestra de 165 sujetos podría no ser extrapolable a la población general, lo que hace conveniente confirmar los resultados en grupos más amplios. En todo caso, las conclusiones son acordes con las de otras publicaciones ya existentes en este ámbito (37). La ausencia de significación estadística en la relación de los eventos analizados con otras variables presentadas posiblemente sea atribuible al pequeño tamaño muestral. A pesar de que no pueden descartarse los errores de tipo I y II, los resultados son clínicamente plausibles y de utilidad práctica. Los potenciales sesgos, así como la confusión por terceras variables, se han intentado minimizar mediante la presentación de modelos ajustados. Dadas las características de la pandemia actual no fue posible la toma de medidas del perímetro de la cintura, aunque en este sentido los pacientes con

IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  asocian en la práctica totalidad valores elevados de este parámetro antropométrico. Un punto fuerte es la homogeneidad de la muestra ante la aplicación de un mismo protocolo de actuación por todos los profesionales del hospital. Los parámetros utilizados como referencia de las distintas comorbilidades se han validado a nivel tanto nacional como internacional (38) y son los habitualmente empleados en las publicaciones en dichas áreas. La consideración del IMC, el colesterol total y la glucemia basal añaden valor a este trabajo, dado que no es usual su análisis en las investigaciones previas de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, aunque las determinaciones de triglicéridos y HDL-colesterol hubieran sido de ayuda para definir más específicamente el síndrome metabólico.

Estos hallazgos estarían de acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y lo publicado en poblaciones no europeas (38) en lo referente a la pandemia por SARS-CoV-2, aportando además mayor consistencia al uso de estos marcadores séricos en la evolución de la enfermedad y a la necesidad de realizar determinaciones antropométricas de modo rutinario en el medio hospitalario. La categorización del paciente en función de la obesidad estaría justificada para la personalización del tratamiento de la enfermedad por COVID-19 y su seguimiento, teniendo como objetivo una medicina de precisión con una actuación integrada multidisciplinar (39,40). Estos resultados complementan los encontrados recientemente en un grupo de pacientes COVID-19 franceses (41), donde la obesidad implicaba un mayor riesgo de muerte (del orden del 100 %) que el detectado en nuestra serie de ingresados en la UCI, estimado en un 19 % mayor en caso de IMC  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ .

Como conclusiones del presente estudio, ciertos factores cardiométricos relacionados con el metabolismo lipídico, glucídico y la adiposidad se asocian a la mala evolución de la COVID-19 en la población española. El tiempo de hospitalización y los ingresos en la UCI fueron mayores en los pacientes obesos. Otras comorbilidades, como las alteraciones de las cifras de colesterol total y de glucemia basal, presentaron mayores tasas de necesidad de ingreso en cuidados intensivos y condicionaron una mayor mortalidad intrahospitalaria.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, Macary PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):363-74. DOI: 10.1038/s41577-020-0311-8
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
3. Bajema KL, Oster AM, McGovern OL, Lindstrom S, Stenger MR, Anderson TC, et al. Persons evaluated for 2019 novel coronavirus - United States, January 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(6):166-70. DOI: 10.15585/mmwr.mm6906e1
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239-42. DOI: 10.1001/jama.2020.2648
5. Zhang LP, Wang M, Wang Y, Zhu J, Zhang N. Focus on a 2019-novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Future Microbiol* 2020;15:905-18. DOI: 10.2217/fmb-2020-0063

6. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine* 2020;133:155151. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155151
7. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80(6):607-13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
8. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020;369(6504):718-24. DOI: 10.1126/science.abc6027
9. Ramos-Lopez O, Daimiel L, Ramírez de Molina A, Martínez-Urbistondo D, Vargas JA, Martínez JA. Exploring host genetic polymorphisms involved in SARS-CoV infection outcomes: Implications for personalized medicine in COVID-19. *Int J Genomics* 2020;2020:6901217. DOI: 10.1155/2020/6901217
10. Banegas JR, Gijón-Conde T. Epidemiología de la hipertensión arterial [Epidemiology of hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc* 2017;34(Suppl 2):2-4. DOI: 10.1016/S1889-1837(18)30066-7
11. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguera F. Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española [Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population]. *Med Clin (Barc)* 2007;129(9):352-5. DOI: 10.1157/13109554
12. Ramón-Arribés E, Martínez-Abadía B, Gracia-Tabuena T, Yuste-Gran C, Pellicer-García B, Juárez-Vela R, et al. Prevalencia de sobrepeso/obesidad y su asociación con diabetes, hipertensión, dislipemia y síndrome metabólico: estudio transversal de una muestra de trabajadores en Aragón, España [Prevalence of overweight/obesity and its association with diabetes, hypertension, dyslipidemia and metabolic syndrome: a cross-sectional study of a sample of workers in Aragón, Spain]. *Nutr Hosp* 2019;36(1):51-9.
13. Zabetakis I, Lordan R, Norton C, Tsoupras A. COVID-19: The inflammation link and the role of nutrition in potential mitigation. *Nutrients* 2020;12(5):1466. DOI: 10.3390/nu12051466
14. Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, et al. Characteristics and predictors of death among 4,035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2020;S1198-743X(20)30431-6.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
16. Costa JPD, Nicolaïdis R, Gonçalves AVF, Souza EN, Blatt CR. The accuracy of the Manchester Triage System in an emergency service. *Rev Gaucha Enferm* 2020;41:e20190327. DOI: 10.1590/1983-1447.2020.20190327
17. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(3):247-50. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
18. Wise J. Covid-19: Study reveals six clusters of symptoms that could be used as a clinical prediction tool. *BMJ* 2020;370:m2911. DOI: 10.1136/bmj.m2911
19. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev* 2021;37(2):e3377. DOI: 10.1002/dmrr.3377
20. Remón Ruiz PJ, García Luna PP. La infección por coronavirus SARS-CoV-2 y su relación con el estado nutricional [SARS-CoV-2 infection and its relation with the nutritional status]. *Nutr Hosp* 2020;34(3):411-3.
21. Chourdakis M. Obesity: Assessment and prevention: Module 23.2 from Topic 23 "Nutrition in obesity". *Clin Nutr ESPEN* 2020;39:1-14.
22. Martínez-Urbistondo M, Mora-Vargas A, Expósito-Palomo E, Castejón R, Cidores MJ, Rosado S, et al. Inflammatory-related clinical and metabolic outcomes in COVID-19 patients. *Meditators Inflamm* 2020;2020:2914275. DOI: 10.1155/2020/2914275
23. Scheen AJ. Obésité et risque de COVID-19 sévère [Obesity and risk of severe COVID-19]. *Rev Med Suisse* 2020;16(695):1115-9.
24. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(7):341-2. DOI: 10.1038/s41574-020-0364-6
25. Hermsdorff HH, Zulet MA, Puchau B, Martínez JA. Central adiposity rather than total adiposity measurements are specifically involved in the inflammatory status from healthy young adults. *Inflammation* 2011;34(3):161-70. DOI: 10.1007/s10753-010-9219-y
26. Beck DB, Aksentijevich I. Susceptibility to severe COVID-19. *Science* 2020;370(6515):404-5. DOI: 10.1126/science.abe7591
27. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab* 2020;31(6):1068-77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
28. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong, X et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab* 2020;22(10):1897-906. DOI: 10.1111/dom.14099
29. Ilias I, Zabuliene L. Hyperglycemia and the novel Covid-19 infection: Possible pathophysiological mechanisms. *Med Hypotheses* 2020;139:109699. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109699
30. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142
31. Muniyappa R, Guibbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;318(5):E736-41. DOI: 10.1152/ajpendo.00124.2020
32. Olsson AG, Angelin B, Assmann G, Binder CJ, Björkhem I, Cedazo-Minguez A, et al. Can LDL cholesterol be too low? Possible risks of extremely low levels. *J Intern Med* 2017;281(6):534-53. DOI: 10.1111/joim.12614
33. Masiá M, Gutiérrez F. Factores de riesgo cardiovascular dependientes de la infección por VIH [HIV-related cardiovascular risk factors]. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2009;27(Suppl 1):17-23. DOI: 10.1016/S0213-005X(09)73441-X
34. Vladimirova SG, Tarasova LN. Lipidny obmen u bol'nykh onkogematologicheskimi zabolевaniiami [Lipid metabolism in patients with hematologic cancers]. *Ter Arkh* 2016;88(3):116-20. DOI: 10.17116/terarkh2015883116-120
35. Van Camp G. Cardiovascular disease prevention. *Acta Clin Belg* 2014;69(6):407-11. DOI: 10.1179/2295333714Y.0000000069
36. Carmená R. Dyslipidemias in type 2 diabetes mellitus. En: Serrano Ríos M, Gutiérrez Fuentes JA. *Type2 Diabetes Mellitus*. 1st ed. Elsevier; 2009.
37. Finer N, Garnett SP, Bruun JM. COVID-19 and obesity. *Clin Obes* 2020;10(3):e12365. DOI: 10.1111/cob.12365
38. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in Co-morbid diseases (Hypertension, diabetes etc). *Diabetes Metab Syndr* 2020;14(3):251-4. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.012
39. Moradian N, Ochs HD, Sedikies C, Hamblin MR, Camargo CA Jr, Martinez JA, et al. The urgent need for integrated science to fight COVID-19 pandemic and beyond. *J Transl Med* 2020;18(1):205. DOI: 10.1186/s12967-020-02364-2
40. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbrales-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp* 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003
41. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with severe COVID-19: prospective analysis of 1,045 hospitalised cases in North-Eastern France, March 2020. *Euro Surveill* 2020;25(48).



## Trabajo Original

Otros

### Etiquetado nutricional y perfil de aminoácidos en lácteos chilenos altos en proteína: nueva alternativa para la salud y el deporte

*Nutritional labeling and amino acid profile in high protein Chilean dairy products: a new alternative for health and sports*

Alice Glaves Behrmann<sup>1,2,3</sup>, José Gómez López<sup>1,2</sup> y Matías Monsalves Álvarez<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Motion Training, Rehab & Nutrition. Lo Barnechea, Chile. <sup>2</sup>Laboratorio de Rendimiento Humano. Motion Training, Rehab & Nutrition. Lo Barnechea, Chile.

<sup>3</sup>Carrera de Nutrición y Dietética. Universidad del Desarrollo. Santiago, Chile. <sup>4</sup>Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad de O'Higgins. Rancagua, Chile

### Resumen

**Introducción:** la proteína es un nutriente esencial que se puede obtener a través de diferentes fuentes alimentarias. En los últimos años, un creciente desarrollo de la industria alimentaria de productos lácteos con mayor aporte en proteínas ha surgido en el mercado nacional.

**Métodos:** el presente trabajo analizó la información nutricional, el contenido proteico y el perfil de aminoácidos de una serie de yogures altos en proteína. Se seleccionaron 5 principales marcas de yogures altos en proteína (YP), una muestra de yogur batido (YBAT) y una de proteína de suero de leche aislado (WP) a las que se realizó un análisis proximal y un perfil de aminoácidos por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

**Resultados:** se pudo observar que el contenido de proteína de los YP analizados varió entre 7,2-15,1 g/porción, lo que representa del 6,8 al 11 % del contenido total, el doble del contenido del YBAT (3,4 %). Respecto a los hidratos de carbono y grasas, estos se encontraron entre 6,25 y 13,5 g/porción y 0,9 y 5,3 g/porción, respectivamente. El contenido de leucina de los YP varió entre 0,6 y 1,5 g/porción, con valores superiores a los de los YBAT (0,3 g/porción) e inferiores a los de las WP (2,2 g/porción). La suma de aminoácidos esenciales se encontró entre 3 y 6,9 g/porción en los YP, 1,7 g/porción en los YBAT y 8,5 g/porción en las WP.

**Conclusión:** estos resultados demuestran que los YP son una buena alternativa para promover una correcta ingesta proteica, semejante a las proteínas de uso deportivo, por lo que su recomendación podría ser útil para promover su consumo en diferentes poblaciones según sus necesidades.

### Abstract

**Introduction:** protein is an essential nutrient that can be obtained through different food sources. In recent years, a growing development in the food industry of dairy products with higher protein content has emerged in the national market.

**Métodos:** the present work analyzed the nutritional information, protein content, and amino acid profile of high protein yogurts. Five main brands of high-protein yogurt (PY) were selected, as was a sample of regular yogurt (RY), and one of whey protein isolate (WP), which underwent a proximal analysis and amino acid profile by high-performance liquid chromatography (HPLC).

**Results:** it was observed that the protein content of the analyzed PY ranged between 7.2 and 15.1 g/portion, representing 6.8 % to 11 % of total content, twice the content of YBAT (3.4 %). Regarding carbohydrates and fats, these were found to range between 6.25 and 13.5 g/serving and 0.9 and 5.3 g/serving, respectively. Leucine content of the PY varied between 0.6 and 1.5 g/portion, which was higher than RY (0.3 g/portion) and lower than WP (2.2 g/portion). The sum of essential amino acids was found to be between 3 and 6.9 g/portion in PY, 1.7 g/serving and 8.5 g/serving in WP.

**Conclusion:** these results show that PYs are a good alternative to promote a correct protein intake, similar to proteins for sports use, so their recommendation could be useful to promote consumption in different populations according to their needs.

#### Keywords:

Proteína. Yogur. Lácteos. Músculo esquelético.

Recibido: 05/04/2021 • Aceptado: 27/04/2021

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Glaves Behrmann A, Gómez López J, Monsalves Álvarez M. Etiquetado nutricional y perfil de aminoácidos en lácteos chilenos altos en proteína: nueva alternativa para la salud y el deporte. Nutr Hosp 2021;38(5):1075-1081

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03632>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

#### Correspondencia:

Matías Monsalves Álvarez. Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad de O'Higgins. Libertador Bernardo O'Higgins 611. Rancagua, Chile  
e-mail: matias.monsalves@uoh.cl

## INTRODUCCIÓN

La proteína es un nutriente esencial e indispensable para el mantenimiento de la masa muscular, entre otras funciones biológicas. La ingesta de proteínas se ha asociado a beneficios sobre el perfil lipídico, la presión arterial (1) y la salud ósea (2), a menor riesgo de incidencia de fracturas (3) y a mejoras en la sensibilidad a la insulina (4). De forma clásica, la ingesta recomendada para los adultos es de 0,8 g (por kg/d) (5), recomendación que se ha cuestionado recientemente por ser insuficiente, particularmente en la población adulta mayor, que requiere una mayor ingesta diaria para atenuar la pérdida de masa muscular inducida por el envejecimiento (6,7). En las personas físicamente activas, considerando tanto el desarrollo, el mantenimiento y la recuperación muscular como de la pérdida de tejido graso, la ingesta recomendada va de 1,4 a 2,0 g (por kg/d), mientras que en los deportistas puede llegar a ser > 3,0 g (por kg/d) (8-10), lo que demuestra la necesidad de prescribir de forma correcta su ingesta ante las diferentes características de la población.

Si bien la ingesta proteica tiene una relación directa con la masa muscular (11), la fuente (p. ej., animal o vegetal) y la calidad de esta es un área de constante debate, principalmente por las diferencias de síntesis proteica inducidas por las diferentes matrices (12), como también desde un punto de vista medioambiental (13,14). Desde un punto de vista metabólico, el contenido de aminoácidos esenciales (EAA), en particular de leucina (Leu), como también la digestión de los aminoácidos que determina la puntuación de aminoácidos corregida en función de la digestibilidad (PDCAAS), parecen ser las principales diferencias que podrían afectar a la respuesta de síntesis de proteínas (15), por lo que la elección de la fuente proteica será relevante para inducir mejoras tanto en la recuperación y el rendimiento deportivo como en la salud.

Dentro de las fuentes proteicas, los lácteos fermentados como el yogur, y, en particular, los yogures con un contenido mayor de proteínas han aumentado su popularidad y consumo en los últimos años (16). Si bien no existe una definición explícita de "yogur alto en proteínas", se ha establecido que pueden considerarse dentro de esta categoría los productos con un 5,6 %, como mínimo, de su contenido en forma de proteína y con una cantidad máxima de grasa del 15 % (17). Esta fortificación de proteínas puede realizarse antes o después de la fermentación tanto con un concentrado de proteína de leche (MPC) (18) como con un concentrado micelar de caseína (MCC) (19) o un concentrado de proteína del suero de leche (WPC) (20), que alterarán sus propiedades nutricionales y organolépticas. Interesantemente, la ingesta de estos productos, que debido a su mayor aporte proteico son también ricos en calcio y péptidos bioactivos, se ha asociado a una disminución del apetito y a un incremento de la saciedad cuando se compara con la de los yogures batidos, de menor contenido proteico (21,22). Por ello pueden incluirse como alternativa a los *snacks*, con mejor contenido nutricional, por ejemplo en las poblaciones que busquen controlar el peso corporal. Se ha reportado recientemente, que la ingesta de yogures altos en proteína, en combinación con el ejercicio de resistencia, induce

importantes cambios en la composición corporal (23). Sin embargo, se desconoce su composición aminoacídica o si la ingesta de este tipo de yogures podría tener similitud con la de suplementos nutricionales de WPC.

En Chile, según la Encuesta Nacional de Consumo Alimentario (ENCA, 2014), el consumo de productos bajos en grasa (leche y yogur descremados) es cercano al 22 % (24). Sin embargo, no se consideran estos yogures altos en proteína, particularmente por su reciente incorporación al mercado nacional. También se desconoce su composición proteica y aminoacídica, que podría aportar beneficios adicionales a los lácteos bajos en grasa y de forma accesible para la población general. Es por esto que el objetivo de este estudio fue analizar la información nutricional, el contenido proteico y el perfil de aminoácidos de los yogures altos en proteína del mercado chileno.

## METODOLOGÍA

### OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Se consideraron 5 marcas de yogur con "protein" o "proteína" en su denominación (7 envases de cada producto), que se obtuvieron en un supermercado de la comuna de Providencia (YP1-5), más una muestra de yogur batido (YBAT). También se analizó como método comparativo una proteína del suero de leche (*whey*) como referente del contenido de aminoácidos (Whey Protein, Iso-100, Dymatize, USA) del modo descrito recientemente (25). Una vez adquiridas, las muestras con mismo lote y fecha de vencimiento se guardaron en un contenedor a 4 °C para el posterior análisis externo realizado en el Centro de Alimentos del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA).

### ANÁLISIS PROXIMAL

Las muestras se sometieron a un análisis proximal (26) con el fin de obtener la cantidad total (gramos/100 g) de humedad, cenizas, proteínas, grasas totales, hidratos de carbono y calorías (kcal). La determinación de la humedad y las cenizas se realizó mediante el método gravimétrico (27). Para las proteínas se utilizó el método de Kjeldahl, que considera un factor de conversión de nitrógeno a proteína de 6,38 (28). La grasa total se analizó mediante la hidrólisis alcalina de Mojonnier (28). Los hidratos de carbono disponibles se determinaron restando de 100 g los aportes de humedad, cenizas, proteína, grasa total y fibra dietética total. Las calorías se determinaron mediante el factor de Atwater (29).

### ANÁLISIS DEL PERFIL DE AMINOÁCIDOS

La determinación del perfil de aminoácidos (AA) se realizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) tanto para los yogures como para la proteína del suero de leche (30).

Mediante esta técnica se obtuvieron los siguientes AA (mg/100 g): ácido aspártico, ácido glutámico, alanina, arginina, asparagina, fenilalanina, glicina, histidina, hidroxiprolina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, prolina, serina, taurina, tirosina, treonina y valina, que se reportan como g/porción. En la suma de aminoácidos esenciales se consideraron: histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina y valina.

## RESULTADOS

Las características analizadas y las diferencias con lo declarado en el etiquetado de los yogures están detalladas por cada 100 gramos en la tabla I. La humedad y las cenizas analizadas variaron de 82 a 86,6 g/100 g y de 0,3 a 2,2 g/100 g, respectivamente. En relación con el contenido de proteína, en las muestras YP1-5, las etiquetas indicaban de 6,4 a 10 g/100 g, frente a 3,4 g/100 g en el YBAT, mientras que el resultado del análisis fue de 6 a 10,8 g/100 g, encontrándose diferencias mínimas en el promedio de los YP ( $\sim 0,02 \text{ g} \pm 0,50 \text{ g}$ ) entre el etiquetado y el resultado del laboratorio. Respecto a los hidratos de carbono declarados en el etiquetado de los YP, estos se encontraban entre 5 y 11,9 g/100 g, mientras que el análisis obtuvo 5 a 10,8 g/100 g, tendiendo hacia un menor contenido que el etiquetado ( $\sim 1,24 \pm 1,30 \text{ g}/100 \text{ g}$ ) y sin diferencias con el YBAT. De forma similar, la grasa reportada en el etiquetado de los YP1-5 era de 0,6 a 4,3 g/100 g, mientras que en el YBAT era de 2,6 g/100 g. Respecto a la grasa analizada, el rango de los YP fue de 0,8 a 4,2 g/100 g, frente a 2,2 g/100 g para el YBAT, encontrándose, de modo similar a los hidratos de carbono, una menor cantidad de grasa que la reportada en la etiqueta ( $\sim 0,06 \pm 0,39 \text{ g}/100 \text{ g}$ ). El contenido de calorías (kcal) reportado por los YP1-5 era de 69-85 kcal/100 g, mientras que el del YBAT era de 84 kcal/100 g, siendo los resultados del análisis de entre 67 y 83 kcal/100 g y 77 kcal/100 g para los YP1-5 y el YBAT, respectivamente. En cuanto a las diferencias entre las calorías declaradas en el etiquetado y las obtenidas del análisis de las muestras, estas fueron de  $\sim -4,80 \pm 7,79 \text{ kcal}/100 \text{ g}$  para los YP1-5 y de -7 kcal /100 g para el YBAT.

En relación con las características por porción, estas se encuentran detalladas en la tabla II. Los yogures presentaban un contenido por envase de 115-155 g/porción, mientras que la porción de WP es de 32 g/porción. El contenido de proteína de los YP1-5 analizados varió de 7,2 a 15,1 g/porción, presentando en general poca variación con respecto al etiquetado ( $0,05 \text{ g} \pm 0,7 \text{ g}/\text{porción}$ ), mientras que el YBAT contenía 4,0 g por porción y WP 25 g. Los hidratos de carbono por porción analizados en los YP1-5 variaron entre 6,25 y 13,5 g/porción, siendo menores las cantidades a las reportadas en el etiquetado ( $-1,72 \pm 2,0 \text{ g}/\text{porción}$ ). De igual forma, el YBAT presentó un contenido por porción de 12,42 g, siendo este 1,08 g menor que el informado. En cuanto a la WP, el contenido de hidratos de carbono analizado fue de 2,08 g, 0,8 g más que el reportado en la etiqueta. Por su parte, el contenido de lípidos de los YP1-5 analizados varió de 0,9 a 5,3 g/porción, y de forma similar a los hidratos de carbono, estos presentaron valores menores

**Tabla I.** Diferencias entre el etiquetado nutricional y el análisis proximal de yogures altos en proteína y yogur batido por 100 g de producto

Muestra	Humedad (g)	Ceniza (g)	Proteína (g)	Hidratos de carbono (g)	Grasa (g)	Kcal	Proteína (g)	Hidratos de carbono (g)	Grasa (g)	Kcal	Proteína (g)	*dif. CHO (g)	*dif. Grasa (g)	*dif. (kcal)	Analizado Contenido/100 g	
															Etiquetado Contenido/100 g	
YP1	82,2	2,2	10	5,9	0,6	69	10,8	5	0,9	71	0,8	-0,9	0,3	0,3	2	
YP2	84,8	0,9	6,6	6,3	1,8	68	6,5	6,5	1,3	67	-0,1	0,2	-0,5	-0,5	-1	
YP3	81,8	1	7,4	11,9	0,2	80	7,6	9	0,6	72	0,2	-2,9	0,4	-2,9	-8	
YP4	86,6	1	6,4	5	4,3	83	6,2	5	4,2	83	-0,2	0	-0,1	-0,1	0	
YP5	83	0,3	6,7	11,9	1,2	85	6	9,3	0,8	68	-0,7	-2,6	-0,4	-2,6	-17	
YBAT	82	0,6	3,4	11,7	2,6	84	3,5	10,8	2,2	77	0,1	-0,9	-0,4	-0,4	-7	

\*dif.: diferencia en gramos (g) entre el etiquetado del producto y el análisis del producto.

**Tabla II.** Diferencias entre el etiquetado nutricional y el análisis proximal de yogures altos en proteína (YP), yogur batido (YBAT) y proteína del suero de leche (WP) por porción

Muestra	Tamaño porción (g)	Etiquetado Gramos por porción			Analizado Gramos por porción			*dif. Proteína (g)	*dif. CHO (g)	*dif. Grasa (g)	*dif. (kcal) (g)
		Hidratos de carbono (g)	Grasa (g)	Kcal	Proteína (g)	Hidratos de carbono (g)	Grasa (g)				
YP1	140	14	8,3	97	15,1	7	1,3	99,4	1,1	-1,3	0,5
YP2	155	10,2	9,8	105	10,1	10,07	2,0	103,9	-0,1	0,27	-0,8
YP3	150	11,1	17,9	0,3	120	11,4	13,5	0,9	108,0	0,3	-4,4
YP4	125	8	6,3	5,4	104	7,8	6,25	5,3	103,8	-0,3	-0,05
YP5	120	8	14,3	1,4	102	7,2	11,16	1,0	81,6	-0,8	-3,14
YBAT	115	3,9	13,5	3	97	4,0	12,42	2,5	88,6	0,1	-1,08
WP	32	25	2	0,5	120	25,0	2,08	0,4	112,3	0,0	0,08
										-0,1	-7,7

\*dif: diferencia en gramos (g) entre el etiquetado del producto y el análisis del producto.

que los de la etiqueta ( $-0,06 \pm 0,6$  g/porción). En cuanto al YBAT y WP, se encontraron también 0,5 y 0,06 g/porción menos de lo incluido en la información nutricional, respectivamente. En relación con las calorías totales, los YP1-5 presentaron en promedio  $6,28 \pm 9,6$  kcal menos que las etiquetadas, lo que ocurrió de forma similar también en el YBAT con 6,28 y WP con 7,7 kcal menos.

Debido a que la cantidad de aminoácidos de las matrices alimentarias tiene una gran variación dependiendo de la fuente, lo que impacta en la salud y el deporte (12,31,32), se analizó el contenido total de aminoácidos de cada una de las muestras, que se describe en mg/100 g en la tabla III. El contenido promedio de aminoácidos no esenciales obtenido de los YP1-5 fue de:  $531,8 \pm 179$ ,  $1,423 \pm 383$ ,  $395 \pm 110$ ,  $314 \pm 63$ ,  $310 \pm 106$ ,  $631 \pm 119$  y  $283 \pm 64$  (mg/100) de Asp, Glu, Ser, Arg, Ala, Pro y Tyr, respectivamente, mientras que el YBAT presentó niveles inferiores de los mismos: Asp, 209 mg; Glu, 610 mg; Ser, 190 mg; Arg, 180 mg; Ala, 154 mg; Pro, 319 mg, y Tyr, 131 mg por cada 100 g. En cuanto a la WP, esta presentó: Asp, 7482 mg; Glu, 14,134 mg; Ser, 3,901 mg; Arg, 2,083 mg; Ala, 4,02 mg; Pro, 4,701 mg, y Tyr 1,949 mg/100 g. En cuanto a la cantidad de aminoácidos esenciales, los YP1-5 obtuvieron en promedio:  $353,8 \pm 77,9$ ,  $346 \pm 135$ ,  $424,2 \pm 119$ ,  $197,4 \pm 55,2$ ,  $388 \pm 136,1$ ,  $698,4 \pm 219$ ,  $284 \pm 76,3$  y  $564,6 \pm 187$  mg/100 g de His, Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe y Lys, respectivamente. Por su parte, el YBAT presentó 247, 138, 188, 109, 160, 283, 115 y 242 mg/100 g, y la WP 2,851, 5,368, 3,990, 1,698, 4,524, 7,389, 2,015 y 5,712 mg/100 g de His, Thr, Val, Met, Ile, Leu, Phe y Lys.

El contenido de aminoácidos esenciales y la suma de estos están descritos en la figura 1. El contenido de leucina de los YP varió entre 0,6 y 1,5 g/porción, el de Ile entre 0,3 y 0,9 y el de Val entre 0,4 y 0,9 g/porción. Mientras, el YBAT presentó un 50-80 % menos de contenido de estos aminoácidos que los YP1-5, siendo WP superior por porción a todos los productos lácteos. En relación con la suma de aminoácidos esenciales, los YP1-5 tuvieron entre 3 y 6,9 g/porción, comparados con 1,7 g/porción del YBAT y 8,5 g/porción de WP, respectivamente.

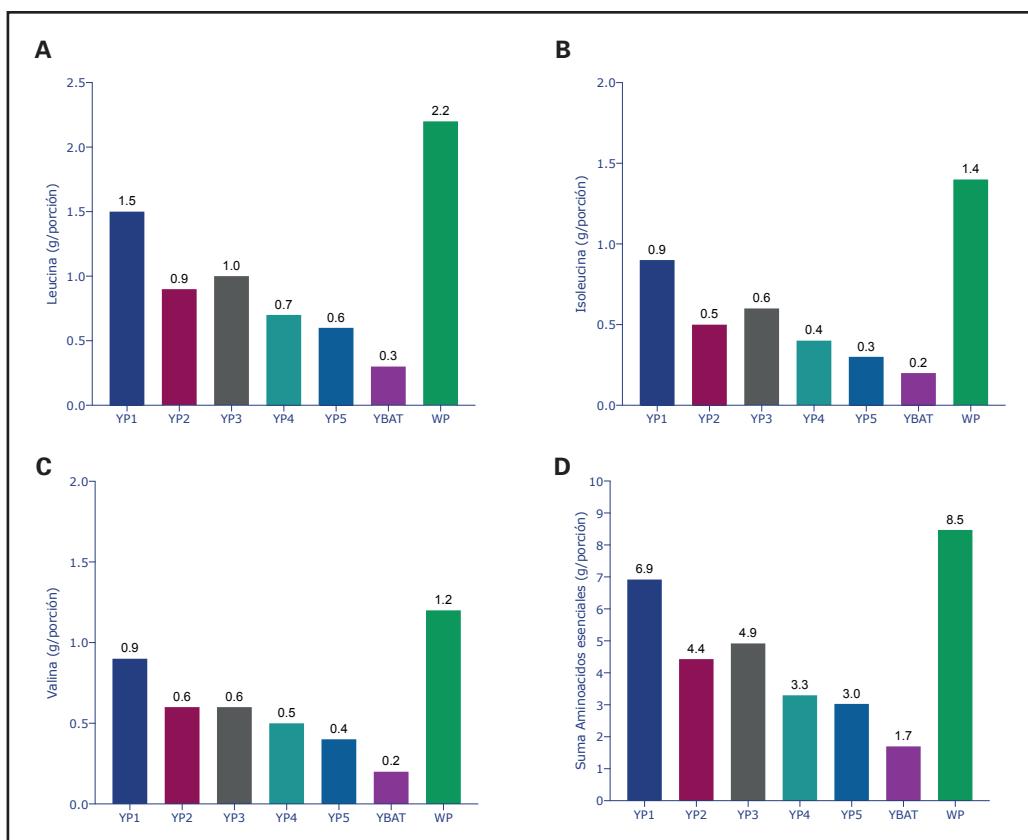
## DISCUSIÓN

A nuestro conocimiento, este es el primer estudio que analiza y describe la información nutricional y el perfil de aminoácidos de los yogures altos en proteína del mercado chileno. Dentro de los principales resultados se pudo observar que el contenido de proteína declarado en el etiquetado de los presentes productos fue similar al analizado, encontrándose diferencias mínimas en el promedio obtenido por el análisis de laboratorio. Moore y cols. realizaron un análisis del etiquetado nutricional de 921 yogures del mercado del Reino Unido (33). Si bien los yogures etiquetados como altos en proteína fueron excluidos del análisis, el yogur griego, que se caracteriza por su alto valor nutricional, fue en el que reportaron la mayor cantidad de proteína (2,2-11,0/100 g) y la menor cantidad de grasa (1,6-1,7/100 g), carbohidratos (5 g/100 g) y calcio en todas las categorías reportadas.

**Tabla III.** Contenido de aminoácidos en miligramos (mg) por 100 g (mg/100 g) de yogures altos en proteína (YP), yogur batido (YBAT) y proteína del suero de leche (WP)

Muestra	Aminoácidos no esenciales						Aminoácidos esenciales								
	Asp (mg)	Glu (mg)	Ser (mg)	Arg (m)	Ala (mg)	Pro (mg)	Tyr (mg)	His (mg)	Thr (mg)	Val (mg)	Met (mg)	Ile (mg)	Leu (mg)	Phe (mg)	Lys (mg)
YP1	835	2079	582	414	485	819	393	450	584	629	286	625	1067	412	888
YP2	445	1224	349	283	286	539	253	342	303	367	184	337	590	243	490
YP3	485	1444	407	340	322	671	278	413	325	420	209	374	687	295	557
YP4	527	1274	321	267	204	599	269	259	255	382	143	315	578	247	460
YP5	367	1098	318	266	254	528	225	305	263	323	165	289	525	223	428
YBAT	209	610	190	180	154	319	131	247	138	188	109	160	283	115	242
WP	7,482	14,134	3,901	2,083	4,02	4,701	1,949	2,851	5,368	3,990	1,698	4,524	7,389	2,015	5,712

Asp: aspartato; Glu: ácido glutámico; Ser: serina; His: histidina; Arg: arginina; Thr: treonina; Ala: alanina; Pro: prolina; Tyr: tirosina; Val: valina; Met: metionina; Ile: isoleucina; Leu: leucina; Phe: fenilalanina; Lys: lisina.

**Figura 1.**

Contenido y suma de aminoácidos esenciales por porción (g/porción). Yogures altos en proteínas (YP), yogur batido (YBAT) y proteína del suero de leche (WP). A. Leucina. B. Isoleucina. C. Valina. D. Suma de aminoácidos esenciales (histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, treonina y valina).

Estos resultados son de particular interés debido a que el consumo de este tipo de productos reportó recientemente importantes cambios en la composición corporal y la fuerza de sujetos sometidos a entrenamiento de resistencia por 12 semanas (23).

Si bien Bridge y cols. no compararon los efectos directos del yogur con un suplemento de proteína, sus resultados sugieren que los lácteos con esta cantidad mayor de proteína podrían utilizarse como alternativa para el deporte.

El uso de suplementos de proteínas para facilitar las adaptaciones del entrenamiento de fuerza se ha documentado en diferentes poblaciones y situaciones (32,34,35). Las proteínas lácteas en particular están principalmente compuestas de caseína y proteína del suero de leche, que son beneficiosas para la síntesis muscular debido a su perfil completo de aminoácidos esenciales (AA) y sus niveles adecuados de leucina (15,25). En el presente estudio pudimos encontrar que los yogures etiquetados como altos en proteína cumplían con estar sobre el 5,6 % del porcentaje total del contenido de este macronutriente para ser denominados como tal (17). Los productos analizados contenían efectivamente entre el 6,4 y el 10 % de su contenido total en proteína, mientras que el yogur batido solo tenía un 3,4 %. Importantemente, el contenido de leucina y el de aminoácidos esenciales totales encontrado fue 3,3 y 2,6 veces mayor que el del yogur batido, lo que demuestra claras diferencias en su perfil aminoacídico.

Es conocida la relevancia del consumo proteico para maximizar la síntesis proteica en diferentes poblaciones. La Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) recomienda el consumo de 20-40 g (0,25 g/kg) de proteína por comida para los sujetos sanos y físicamente activos (9). En personas mayores, estos valores deben incrementarse a cerca de 0,40 g/kg por comida debido a la resistencia anabólica producida por el envejecimiento (37,38). Es importante recalcar que en esta última población se han reportado menores ingestas de proteína, lo que se asocia a pérdida de capacidad funcional y masa libre de grasa (38). Es por esto que la ingesta adecuada de proteínas en la población adulta es crucial, así como también la fuente alimentaria de donde provienen las proteínas (39). Hanach y cols., en un reciente metaanálisis, reportaron que la proteína láctea aumentaba significativamente la masa muscular apendicular (40), mientras que Cuesta-Triana, también mediante

un metaanálisis, encontraron que el consumo de productos lácteos en personas mayores puede reducir el riesgo de fragilidad, especialmente con un alto consumo de leche y de yogures bajos en grasas (41). Esto último sugiere que estos lácteos altos en proteína son una importante alternativa para un gran número de personas. En el presente análisis, pudimos observar que el contenido de proteína de los yogures varió de 7,2 a 15,1 g/porción, y el contenido de leucina entre 600 y 1500 mg, mientras que el yogur batido solo tenía 3,9 g/porción, por lo que el consumo de 2 porciones de yogur alto en proteína del mercado nacional son suficiente para que una persona físicamente activa cumpla con estas recomendaciones. La alta disponibilidad y variedad en el mercado, las agradables características organolépticas, la adición de lactasa (Tabla IV) y el accesible precio constituyen beneficios adicionales de estos alimentos, que deben ser considerados para ser prescritos preferentemente antes que los suplementos de proteínas en el amplio espectro de la población. Cabe recalcar que el consumo de estos alimentos permite obtener no solo proteínas de alto valor biológico sino también calcio y vitamina D, que no requieren cocción y una porción no supera los 160 ml de volumen, por lo que son altamente transportables, lo que hace de ellos una excelente alternativa nutricional.

En conclusión, los yogures altos en proteína cumplen con el etiquetado nutricional y poseen efectivamente un valor elevado de contenido proteico en comparación con el yogur batido. Tanto la cantidad de proteína como su contenido de aminoácidos pueden compararse con los de un suplemento deportivo cuando se elevan las porciones de estos, permitiendo llegar a los requerimientos nutricionales con una matriz más completa y con diferentes efectos positivos para la salud.

**Tabla IV. Ingredientes de las muestras analizadas**

Muestra	Ingredientes
YP1	Leche fluida descremada, concentrado de proteínas de leche, sólidos lácteos, sorbato de potasio, enzima lactasa, saborizante idéntico al natural, colorante natural carmín, sucralosa, estevia (glucósidos de esteviol), cultivos lácticos ( <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> )
YP2	Leche fluida descremada, leche fluida entera, concentrado de proteína de leche, gelatina, lactasa, cepas de yogur ( <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> ), sorbato de potasio, sucralosa y estevia
YP3	Leche fluida descremada, proteínas lácteas, fructosa, azúcar, gelatina, enzima lactasa, saborizante idéntico al natural, sabor natural, sorbato de potasio, cepas de yogur y edulcorante natural (estevia)
YP4	Leche entera, concentrado de proteína de leche, crema de leche, espesante (gelatina), enzima lactasa, cepas de yogur ( <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> ), preservante (sorbato de potasio)
YP5	Leche descremada reconstituida, concentrados de proteína láctea, azúcar, crema de leche, saborizante idéntico al natural y artificial, gelatina, enzima lactasa, preservante (sorbato de potasio), cultivos lácteos, edulcorante (sucralosa) y colorante natural carmín de cochinilla
YOBAT	Leche fluida semidescremada, azúcar, almidón de maíz modificado, gelatina, sólidos lácteos, concentrado de proteína de leche, colorante natural carmín, saborizante natural, cultivos lácticos ( <i>L. bulgaricus</i> , <i>S. thermophilus</i> ), sorbato de potasio, estevia (glucósidos de esteviol)
Proteína del suero de leche	Proteína aislada de suero hidrolizado, proteína de suero aislado, cacao en polvo (procesado con álcali), sal, lecitina de soya, sabor natural y artificial, cloruro de potasio, sucralosa

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mente A, Dehghan M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:774-87. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30283-8
2. Cao JJ, Johnson LK, Hunt JR. A diet high in meat protein and potential renal acid load increases fractional calcium absorption and urinary calcium excretion without affecting markers of bone resorption or formation in postmenopausal women. *J Nutr* 2011;141:391-7. DOI: 10.3945/jn.110.129361
3. Langsetmo L, Shikany JM, Cawthon PM, Cauley JA, Taylor BC, Vo TN, et al. The Association Between Protein Intake by Source and Osteoporotic Fracture in Older Men: A Prospective Cohort Study. *J Bone Miner Res* 2017;32:592-600. DOI: 10.1002/jbm.3058
4. González-Salazar LE, Pichardo-Ontiveros E, Palacios-González B, Vigil-Martínez A, Granados-Portillo O, Guizar-Heredia R, et al. Effect of the intake of dietary protein on insulin resistance in subjects with obesity: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Nutr* 2020. DOI: 10.1007/s00394-020-02428-5
5. Table M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids. National Academy Press: Washington, DC, USA; 2005.
6. Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein "requirements" beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:565-72. DOI: 10.1139/apnm-2015-0550
7. Baum JL, Kim I-Y, Wolfe RR. Protein Consumption and the Elderly: What Is the Optimal Level of Intake? *Nutrients* 2016;8:359. DOI: 10.3390/nu8060359
8. Vitale K, Getzin A. Nutrition and Supplement Update for the Endurance Athlete: Review and Recommendations. *Nutrients* 2019;11:1289. DOI: 10.3390/nu11061289
9. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2017;14:20. DOI: 10.1186/s12970-017-0177-8
10. Hector AJ, Phillips SM. Protein Recommendations for Weight Loss in Elite Athletes: A Focus on Body Composition and Performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28:170-7. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0273
11. Tagawa R, Watanabe D, Ito K, Ueda K, Nakayama K, Sanbongi C, et al. Dose-response relationship between protein intake and muscle mass increase: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2020;79(1):66-75. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa104
12. van Vliet S, Burd NA, van Loon LJ. The Skeletal Muscle Anabolic Response to Plant- versus Animal-Based Protein Consumption. *J Nutr* 2015;145:1981-91. DOI: 10.3945/jn.114.204305
13. Ritchie H, Reay DS, Higgins P. Potential of Meat Substitutes for Climate Change Mitigation and Improved Human Health in High-Income Markets. *Front Sustain Food Syst*; 2018. DOI: 10.3389/fsufs.2018.00016
14. van Vliet S, Kronberg SL, Provenza FD. Plant-Based Meats, Human Health, and Climate Change. *Front Sustain Food Syst*; 2020. DOI: 10.3389/fsufs.2020.00128
15. van Vliet S, Burd NA, van Loon LJ. The Skeletal Muscle Anabolic Response to Plant- versus Animal-Based Protein Consumption. *J Nutr* 2015;145:1981-91. DOI: 10.3945/jn.114.204305
16. Mellentin J. 12 Key Trends in Food, Nutrition & Health 2014. Centre for Food & Health Studies; 2013.
17. Alimentarius C. Milk and milk products. CODEX STAN 2011;243-2003.
18. Agarwal S, Beausire RL, Patel S, Patel H. Innovative uses of milk protein concentrates in product development. *J Food Sci* 2015;80:A23-9. DOI: 10.1111/1750-3841.12807
19. Bong DD, Moraru CI. Use of micellar casein concentrate for Greek-style yogurt manufacturing: Effects on processing and product properties. *J Dairy Sci* 2014;97:1259-69. DOI: 10.3168/jds.2013-7488
20. Jørgensen CE, Abrahamsen RK, Rukke E-O, Johansen A-G, Schüller RB, Skeie SB. Improving the structure and rheology of high protein, low fat yoghurt with undenatured whey proteins. *Int Dairy J* 2015;47:6-18. DOI: 10.1016/j.idairyj.2015.02.002
21. Douglas SM, Ortinau LC, Hoertel HA, Leidy HJ. Low, moderate, or high protein yogurt snacks on appetite control and subsequent eating in healthy women. *Appetite* 2013;60:117-22. DOI: 10.1016/j.appet.2012.09.012
22. Ortinau LC, Hoertel HA, Douglas SM, Leidy HJ. Effects of high-protein vs. high- fat snacks on appetite control, satiety, and eating initiation in healthy women. *Nutr J* 2014;13:97. DOI: 10.1186/1475-2891-13-97
23. Bridge A, Brown J, Snider H, Nasato M, Ward WE, Roy BD, et al. Greek Yogurt and 12 Weeks of Exercise Training on Strength, Muscle Thickness and Body Composition in Lean, Untrained, University-Aged Males. *Front Nutr* 2019;6:55. DOI: 10.3389/fnut.2019.00055
24. Chile U de. Encuesta Nacional de Consumo Alimentario. UChile Santiago, Chile; 2014.
25. Gorissen SHM, Crombag JJR, Senden JMG, Waterval WAH, Bierau J, Verdijk LB, et al. Protein content and amino acid composition of commercially available plant-based protein isolates. *Amino Acids* 2018;50:1685-95. DOI: 10.1007/s00726-018-2640-5
26. Manual ISP. Métodos de análisis fisicoquímicos de alimentos, aguas y suelos. Inst Salud Pública Subdepartamento Lab Ambiente Editor Minist Salud Santiago Chile.
27. Gattas V. Guía de la Composición Nutricional de Alimentos naturales de la industria y Preparaciones Chilenas habituales. Univ Chile INTA.
28. Cunniff P, Washington DC. Official methods of analysis of aoac international. *J AOAC Int* 1997;80:127A. DOI: 10.1093/aoac/80.6.127A
29. Maynard LA. The Atwater system of calculating the caloric value of diets. *J Nutr* 1944;28:443-52. DOI: 10.1093/jn/28.6.443
30. Rigas PG. Review: Liquid Chromatography—Post-Column Derivatization for Amino Acid Analysis: Strategies, Instrumentation, and Applications. *Instrum Sci Technol* 2012;40:161-93. DOI: 10.1080/10739149.2011.651669
31. Millward DJ, Layman DK, Tomé D, Schaafsma G. Protein quality assessment: impact of expanding understanding of protein and amino acid needs for optimal health. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1576S-81S. DOI: 10.1093/ajcn/87.5.1576S
32. Hector AJ, Phillips SM. Protein Recommendations for Weight Loss in Elite Athletes: A Focus on Body Composition and Performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2018;28:170-7. DOI: 10.1123/ijsnem.2017-0273
33. Moore JB, Horti A, Fielding BA. Evaluation of the nutrient content of yogurts: a comprehensive survey of yogurt products in the major UK supermarkets. *BMJ Open* 2018;8:e021387. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021387
34. West DWD, Abou Sawan S, Mazzulla M, Williamson E, Moore DR. Whey Protein Supplementation Enhances Whole Body Protein Metabolism and Performance Recovery after Resistance Exercise: A Double-Blind Crossover Study. *Nutrients* 2017;9:735. DOI: 10.3390/nu9070735
35. Liao C-D, Wu Y-T, Tsao J-Y, Chen P-R, Tu Y-K, Chen HC, et al. Effects of Protein Supplementation Combined with Exercise Training on Muscle Mass and Function in Older Adults with Lower-Extremity Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Nutrients* 2020;12:2422. DOI: 10.3390/nu12082422
36. Phillips SM, Martinson W. Nutrient-rich, high-quality, protein-containing dairy foods in combination with exercise in aging persons to mitigate sarcopenia. *Nutr Rev* 2019;77:216-29.
37. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, et al. Protein Ingestion to Stimulate Myofibrillar Protein Synthesis Requires Greater Relative Protein Intakes in Healthy Older Versus Younger Men. *J Gerontol Ser A* 2015;70:57-62. DOI: 10.1093/gerona/glu103
38. Krok-Schoen JL, Archdeacon Price A, Luo M, Kelly OJ, Taylor CA. Low Dietary Protein Intakes and Associated Dietary Patterns and Functional Limitations in an Aging Population: A NHANES Analysis. *J Nutr Health Aging* 2019;23:338-47. DOI: 10.1007/s12603-019-1174-1
39. Alexandrov NV, Eelderink C, Singh-Povel CM, Navis GJ, Bakker SJL, Corpeleijn E. Dietary Protein Sources and Muscle Mass over the Life Course: The Lifelines Cohort Study. *Nutrients* 2018;10(10):1471. DOI: 10.3390/nu10101471
40. Hanach NI, McCullough F, Avery A. The Impact of Dairy Protein Intake on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Middle-Aged to Older Adults with or without Existing Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr Bethesda Md* 2019;10:59-69. DOI: 10.1093/advances/nmy065
41. Cuesta-Triana F, Verdejo-Bravo C, Fernández-Pérez C, Martín-Sánchez FJ. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv Nutr Bethesda Md* 2019;10:S105-19.



## Trabajo Original

Otros

### Acceptance of different types of thickeners, with and without flavoring, in hospitalized patients with dysphagia — A pilot study

*Aceptación de diferentes tipos de espesante, con y sin saborizante, en pacientes con disfagia hospitalizados: un estudio piloto*

Alfonso Vidal-Casariego<sup>1</sup>, Sonia González-Núñez<sup>2</sup>, Francisco Pita-Gutiérrez<sup>1</sup>, Gloria Lugo-Rodríguez<sup>1</sup>, and Teresa Martínez-Ramonde<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña, Spain. <sup>2</sup>Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

#### Abstract

**Introduction:** the goal of this work was to evaluate the acceptance of various types of thickeners, specifically modified starch thickener and gum thickener, both with and without flavoring.

**Patients and methods:** a randomized sample of 40 hospitalized patients with oropharyngeal dysphagia was recruited. The taste, smell, and appearance of each type of thickener were evaluated, as well as the volume of liquid ingested by the patients taking each type of thickener (modified starch thickener vs. gum thickener, both with and without flavoring).

**Results:** the overall acceptance of gum thickener was significantly higher than that of modified starch thickener (7.45 (1.57) vs. 5.10 (2.43), respectively;  $p = 0.001$ ). When a food flavor was added to the thickened water, the overall rating of the product was higher than when no flavor was added (7.70 (1.53) vs. 4.85 (2.16);  $p < 0.001$ ). The difference between the daily volume of water consumed by the patients who received gum thickeners (928.33 (331.27) mL) and those who received starch thickeners (670.00 (288.35) mL) was statistically significant ( $p = 0.012$ ). Patient consumption was also higher when flavoring was added as compared to when it was not (943.33 (302.45) mL) vs. (655.00 (304.60) mL;  $p = 0.005$ ).

**Conclusion:** the acceptances of the thickener and of water intake by patients with dysphagia were both significantly higher when using gum thickeners compared to starch thickeners, and when adding flavoring.

#### Keywords:

Dysphagia. Thickener.  
Modified starch.  
Gums. Sensory assessment.  
Hydration. Flavoring.

---

Received: 08/04/2021 • Accepted: 09/05/2021

Author contributions: conceptualization, A.V.C. and S.G.N.; methodology, A.V.C.; formal analysis, A.V.C.; investigation, S.G.N., F.P.G., and G.L.R.; data curation, A.V.C., S.G.N., F.P.G., and G.L.R.; writing — original draft preparation, S.G.N. and A.V.C.; writing — review and editing, F.P.G., G.L.R., and T.M.R.; visualization, S.G.N.; supervision, T.M.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

---

Funding: this research received no external funding.

---

Acknowledgments: we want to thank Adventia Healthcare for their collaboration in the development of this project.

---

Conflicts of interest: the authors declare no conflicts of interest.

Vidal-Casariego A, González-Núñez S, Pita-Gutiérrez F, Lugo-Rodríguez G, Martínez-Ramonde T. Acceptance of different types of thickeners, with and without flavoring, in hospitalized patients with dysphagia — A pilot study. Nutr Hosp 2021;38(5):1082-1088

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03639>

#### Correspondence:

Alfonso Vidal Casariego. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. As Xubias, 84. 15006 A Coruña, Spain  
e-mail: alfonso.vidal.casariego@sergas.es

## Resumen

**Introducción:** el objetivo de este trabajo fue evaluar la aceptación de varios tipos de espesantes (almidón modificado frente a gomas) con y sin saborizante.

**Pacientes y métodos:** se reclutaron 40 pacientes hospitalizados con disfagia orofaríngea. Se evaluaron el sabor, el olor y la apariencia de cada tipo de espesante, así como el volumen de líquido ingerido por los pacientes que tomaban cada tipo de espesante (espesante de almidón modificado vs. espesante de goma, ambos con o sin saborizante).

**Resultados:** la aceptación general del espesante de goma fue significativamente mayor que la del almidón modificado (7,45 (1,57) vs. 5,10 (2,43); p = 0,001). Cuando se añadió un saborizante al agua espesada, la calificación general fue mejor (7,70 (1,53) frente a 4,85 (2,16); p < 0,001). La diferencia entre el volumen diario de agua consumida por los pacientes que recibieron espesantes de goma (928,33 (331,27) ml) y los que recibieron espesantes de almidón (670,00 (288,35) ml) fue estadísticamente significativa (p = 0,012). El consumo de líquido también fue mayor cuando se agregó el saborizante (943,33 (302,45) ml frente a 655,00 (304,60) ml; p = 0,005).

**Conclusión:** la aceptación del espesante y la ingesta de agua por parte de los pacientes con disfagia fueron significativamente mayores cuando se utilizaron espesantes de goma, en comparación con los espesantes de almidón, y al agregar saborizantes.

**Palabras clave:**

Disfagia. Espesante.  
Almidón modificado.  
Cena. Evaluación  
sensorial. Hidratación.  
Saborizante.

## INTRODUCTION

Dysphagia is a broad term referring to difficulty with moving a food bolus from the oral cavity to the stomach. Dysphagia affects patients of all ages and may be a symptom of several diseases. Anatomically, dysphagia is commonly classified as either oropharyngeal (accounting for approximately 80 % of diagnosed cases) or esophageal (about 20 %) (1). From a pathophysiological point of view, dysphagia can occur due to structural alterations (mechanical or obstructive dysphagia) or as a consequence of functional alterations (neurogenic dysphagia). Clinically, dysphagia due to structural alterations predominantly presents as difficulty eating solid foods, while dysphagia due to functional alterations predominantly involves difficulty swallowing liquids (1,2). Age may adversely affect the swallowing process due to changes in the structure, motility, coordination, and sensitivity of the anatomical structures involved in swallowing. Additionally, decreased saliva production and tooth loss may lead to impaired ability to handle a food bolus; the presence of this alteration in the healthy elderly population is referred to as presbyphagia (3).

The intake of both liquids and solid foods is compromised in dysphagia patients, thus hydration and nutritional status may be affected. Dysphagia has been identified as a risk factor for the development of malnutrition due to the combination of insufficient oral intake, low nutrient density of modified texture diets, and increased nutritional requirements underlying the disease process (4-6). In elderly patients dehydration is associated with worse prognosis, higher mortality, and higher healthcare expenditure, and is involved in multiple pathological processes such as kidney failure, cardiovascular decompensation, constipation, and increased pharmacological toxicity (7). Of note, dysphagia also leads to changes in the texture of food and drinks, thus altering the sensory characteristics of the substance and, potentially, causing them to be rejected by a patient, thereby further increasing the risk of malnutrition and dehydration due to low intake.

Once dysphagia is detected, it is important to carry out an assessment of the patient's nutritional status, and adapt their oral diet accordingly. Adaptations to food texture must be carried out on an individual basis, according to the characteristics and

severity of the dysphagia. Tests such as the viscosity volume test have been shown to be effective in determining the texture and volume of food that can safely and effectively be swallowed by a patient (8). These textures must be standardised, which is the objective of the International Dysphagia Diet Standardization Initiative ([www.iddsi.org](http://www.iddsi.org)). Several types of thickeners have been developed to achieve proper viscosity of various liquids and increase the safety of swallowing them. There is wide evidence that, if viscosity is adequately adapted to the characteristics of a patient, changing the texture of the diet and thickening liquids increases the safety of swallowing and reduces aspirations (9-13).

Thickeners are substances with the ability to retain water. Currently, there are several types of thickeners on the market. Starch-based thickeners can be used in any liquid (water, milk, juices, etc.); however, the resulting solution may have a cloudy appearance with a grainy texture, and viscosity continues to increase over time as more water is absorbed (14). Additionally, starch must be modified by applying various technological treatments to avoid hydrolysis by saliva.

In recent years a new generation of thickeners have been developed that are based on gums rather than starch, although sometimes these are combined. Several ingredients are used in these thickeners: guar gum obtained from *Cyamopsis tetragonolobus*; xanthan gum, which is produced during the fermentation of corn by the bacterium *Xanthomonas campestris*; tara gum, derived from the endosperm of the seeds of *Caesalpinia spinosa*; and carrageenans obtained from algae. Among these thickeners, xanthan gum stands out for its thickening, emulsifying, stabilizing, and foaming properties that provide high viscosity at low concentrations. Xanthan gum is soluble in both hot and cold liquids, is stable to acidity, and resists freezing and thawing (15).

Recent efforts in medical science have been dedicated to the study of thickeners from a rheological point of view. However, there is a scarcity of works regarding the acceptability of thickened fluids. Studies are needed that examine the acceptance of the various thickeners available from the sensorial point of view of the patients. A previous study showed that dysphagia patients perceive thickened beverages as less palatable than their liquid versions (16). Acceptance of a thickener can be highly variable depending on factors such as composition, the flavor of the thick-

ened drink, and the texture achieved (17-19). On the other hand, the addition of a thickener modifies the flavor of the drink, often attenuating it (20).

A pilot study was designed to assess the acceptance of several types of thickeners in patients with oropharyngeal dysphagia, along with the effects of adding a food flavoring to the thickened water. Secondary aims were to evaluate the effects of various thickeners, as well as the addition of flavoring, on the sensory characteristics of the samples, and to evaluate these effects on patients' oral intake of liquid.

## MATERIAL AND METHODS

A randomized, controlled, pilot study of nutritional intervention was designed that included four different groups: modified-starch thickener without flavoring, gum-based thickener without flavoring, modified-starch thickener with flavoring, and gum-based thickener with flavoring. The study was carried out between January and March 2020 in the hospitalization wards of the Complexo Hospitalario Universitario Hospital A Coruña (CHUAC), a university hospital with 1,415 beds installed for a reference population of 505,797 people. The present study was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association and the ratifications of its following assemblies on ethical principles for medical research in human beings, and the Convention related to human rights and biomedicine, enacted in Oviedo on April 4, 1997, with successive updates. The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the CHUAC and was registered in Clinical Trials (ref. no. NCT 04305860).

The inclusion criteria were patients older than 18 years with a previous diagnosis of oropharyngeal dysphagia. Hospitalized patients receiving the center's dysphagia diet were sought for recruitment. This diet is characterized by offering pureed foods with a homogeneous texture and thickened liquids. In all patients invited to participate, the medical history was reviewed to confirm the previous diagnosis of oropharyngeal dysphagia and the previous use of thickeners. No procedure was done to confirm the diagnosis of dysphagia. Exclusion criteria included expected hospital stay of less than 24 hours, allergy to any ingredient of the thickeners or flavorings, any cognitive impairment that might prevent the sensory evaluation of the assessed thickeners, and life expectancy limited by terminal illnesses. Recruitment was performed consecutively, upon request for consent, from patients admitted to acute hospitalization wards of the CHUAC. Patients admitted during the weekend or non-working days were recruited the following working day.

The study was conducted in 40 patients. As there was no scientific evidence available to calculate the sample size, a pilot study was designed. According to the literature, in pilot studies it is recommended to include between 30 and 50 participants (21). Patients were randomized into the above-mentioned four groups in a 1:1:1:1 ratio, using Epidat 3.1® (Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, in collaboration with Organización Panamericana de la Salud).

For flavoring, the patients in the group receiving modified starch were administered Bi1 Espesante®, while the group receiving the gum-based thickener were given Bi1 Clear® (Adventia Healthcare S.A.). The flavoring was performed by adding 5 drops of Bi1 Aromas to each glass of thickened liquid. The patient chose one among the available flavors (melon, strawberry, lemon, orange, or grape). Thickeners were used according to the manufacturer's recommendations, adapting the texture to the patient's needs.

Since there are no validated questionnaires in Spanish to assess the sensory characteristics and acceptance of thickened liquids, a questionnaire was developed for the current study. In preparing this questionnaire, the sensory characteristics to be assessed were considered, as well as the global assessment of the product and the volume of liquid ingested. Each item and its corresponding score were established by consensus among the researchers. As this was a pilot study, the questionnaire was not validated. The questionnaire included an assessment of the sensory characteristics of thickened liquids, such as appearance, smell, and taste, on a scale from very good (5 points) to very bad (1 point), as well as a global rating of the thickener (scored from 0 to 10, with 0 being very bad and 10 being very good). A total value was calculated by adding the scores of the evaluated items. Patients were asked to record the number of glasses of water, or any other liquid, that they consumed during a period of three consecutive days to assess the total amount ingested. Parameters such as age, sex, and diagnosis were obtained from the subjects' electronic medical records (Anex I).

Categorical data were summarized using percentages, and compared using the Chi-square test. Quantitative data were summarized with means and standard deviation (SD), and analyzed using Student's t-test for independent measures (when comparing two groups) or the analysis of variance (ANOVA) test (when three or more than three groups were compared). A p-value lower than 0.05 was considered significant.

## RESULTS

A sample of 40 patients was recruited, of which 20 were women. The average age of the sample was 79.1 (12.4) years. The main diagnostic categories were neurological diseases (45.0 %), infectious diseases (25.0 %), cardiovascular diseases (10.0 %), oncological diseases (7.5 %), and other (12.5 %). These characteristics were similar among the experimental groups (Table I).

The gum-based thickener received a higher sensory score (Table II). The global rating score was 5.10 (2.43) for modified starch and 7.45 (1.57) for the gum-based thickener; these values were significantly different ( $p = 0.001$ ). The total score was also significantly higher ( $p < 0.001$ ) for the gum thickener as compared to modified starch, with values of 19.75 (3.08) vs. 13.60 (5.69), respectively. Additionally, the increased appreciation of gum-based thickeners was associated with a higher intake of water. The addition of a flavoring was associated with better sensory perception of the thickener (with the exception

**Table I.** Comparison of the main characteristics of patients in the sample

	<b>Modified starch without flavoring</b>	<b>Modified starch with flavoring</b>	<b>Gum without flavoring</b>	<b>Gum with flavoring</b>	<b>p</b>
Age (yrs)	81.5 (8.5)	76.5 (18.6)	78.2 (8.6)	78.9 (10.1)	0.830
Male sex (n)	5	4	6	5	0.849
<i>Previous disease (n)</i>					
Neurological	5	4	5	4	
Infectious	3	3	3	1	
Cardiological	1	1	0	2	
Oncological	0	1	0	2	
Other	1	1	2	1	

Quantitative data are presented as mean (standard deviation).

**Table II.** Comparison of the two types of thickeners

	<b>Thickener</b>		<b>p</b>
	<b>Starch</b>	<b>Gum</b>	
Appearance (1-5)	2.35 (1.23)	4.25 (0.55)	< 0.001
Smell (1-5)	3.50 (1.24)	4.20 (0.70)	0.035
Flavor (1-5)	2.65 (1.31)	3.85 (0.93)	0.002
Global (0-10)	5.10 (2.43)	7.45 (1.57)	0.001
Total score (3-25)	13.60 (5.69)	19.75 (3.08)	< 0.001
Liquid intake (mL/day)	670.00 (288.35)	928.33 (331.27)	0.012
Total liquid intake over 3 days (mL)	2010.00 (865.05)	2785.00 (993.81)	0.012

Data are presented as mean (standard deviation).

**Table III.** Effects of the addition of flavoring on sensory perception of the liquid and total liquid intake

	<b>Flavouring</b>		<b>p</b>
	<b>No</b>	<b>Yes</b>	
Appearance (1-5)	3.10 (1.48)	3.50 (1.19)	0.353
Smell (1-5)	3.35 (1.14)	4.35 (0.67)	0.002
Flavor (1-5)	2.50 (1.05)	4.00 (1.03)	< 0.0001
Global (0-10)	4.85 (2.16)	7.70 (1.53)	< 0.001
Total Score (3-25)	13.80 (5.41)	19.55 (3.89)	< 0.001
Liquid intake (mL/day)	655.00 (304.60)	943.33 (302.45)	0.005
Total liquid intake over 3 days (mL)	1,965.00 (913.80)	2,830.00 (907.34)	0.005

Data are presented as mean (standard deviation).

of appearance), which also resulted in higher fluid consumption (Table III). The comparisons between the four experimental groups is summarized in table IV.

Finally, figure 1 shows the results obtained from the sensory evaluation performed by each experimental group. It may be seen that the water thickened with the gum-based thickener had a better appearance, while the modified-starch thickener without flavoring was evaluated the worst in each of the scored items.

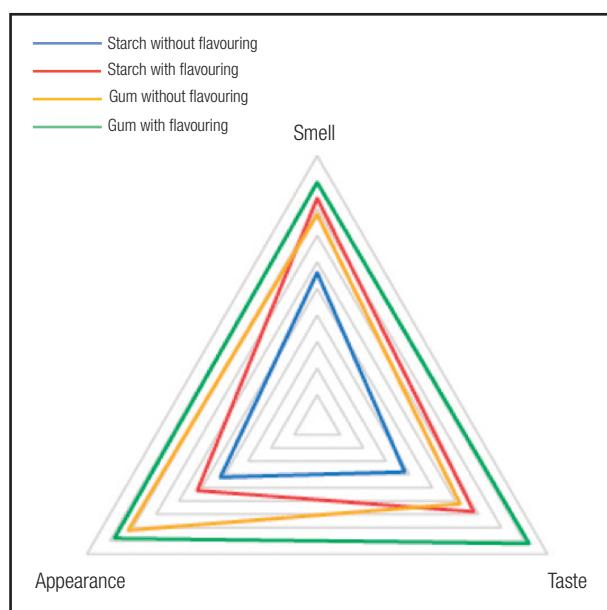
## DISCUSSION

In this study we showed that gum-based thickeners are more valued by patients than starch-based thickeners in terms of their sensory characteristics (appearance, smell, and taste). Additionally, patients who received clear thickeners consumed a greater volume of water throughout the day when compared to those who received modified-starch thickeners. Our results also demonstrate

**Table IV.** Comparison of the four experimental groups

	<b>Modified starch without flavoring</b>	<b>Modified starch with flavoring</b>	<b>Gum without flavoring</b>	<b>Gum with flavoring</b>	<b>p</b>
Appearance (1-5)	2.10 (1.45)	2.60 (0.97)	4.10 (0.57)	4.40 (0.52)	< 0.001
Smell (1-5)	2.80 (1.23)	4.20 (0.79)	3.90 (0.74)	4.50 (0.53)	0.001
Flavor (1-5)	1.90 (1.10)	3.40 (1.08)	3.10 (0.57)	4.60 (0.52)	< 0.001
Global (0-10)	3.40 (2.07)	6.80 (1.32)	6.30 (0.95)	8.60 (1.17)	< 0.001
Total score (3-25)	10.20 (5.51)	17.00 (3.50)	17.40 (1.58)	22.10 (2.28)	< 0.001
Liquid intake (mL/day)	510.00 (215.48)	830.00 (268.72)	800.00 (320.49)	1,056.67 (303.90)	0.001
Total liquid intake over 3 days (mL)	1,530.00 (646.44)	2,490.00 (806.16)	2,400.00 (961.48)	3,170.00 (911.71)	0.001

Data are presented as mean (standard deviation).

**Figure 1.**

Sensory evaluation of each thickener. The average score for each sensory characteristic is represented in each vertex. The gum-based thickener with flavoring had the best score in every parameter whilst the modified-starch thickener without flavoring obtained the worst scores.

that thickened water is better accepted, and water intake is significantly higher, when a food flavoring is added to the thickener.

Thickeners based on modified starch have several characteristics that may explain their lower acceptance by patients. For example, these thickeners provide a floury taste and have poor stability, with a viscosity that increases over time. Furthermore, modified starch-based thickeners have poor solubility, therefore liquids become cloudy in appearance and acquire a grainy texture. There were no changes in the evaluation of their appearance when a flavoring was added, as long as it did not modify the granulated texture of the solution.

However, when comparing starch-based and gum-based thickeners, there was a significant difference in the assessment of their appearance. This can be explained by the lower formation

of lumps with gums, since these thickeners dissolve more easily and require less product to achieve the desired texture, resulting in a more natural appearance of the drink. Furthermore, the viscosity of gum-based thickeners is more stable and durable over time (22). The differences in the taste evaluation were also significant, as gums modify this attribute to a lesser extent than starch.

Sensory characteristics are decisive in the acceptability of solid and liquid foods by patients and, when the texture of liquids is modified using thickeners, these characteristics are modified, potentially resulting in patient rejection and a decrease in intake leading to an increased risk of dehydration (23,24). In the case of liquids, the more the viscosity is increased in relation to the original liquid, the greater the rejection. Additionally, thickeners may increase the sensations of satiety and thirst. For both reasons, i.e., the lower palatability of thickened liquids and their reduced capacity to quench thirst, patients who consume liquids with thickener often drink less than those consuming liquids without a thickener (25). This is reflected by the data obtained in this study, since fluid intake was significantly higher when clear thickeners were used and flavoring was added. The combination of both aspects in a clear, flavored thickener was seen as the best valued option, resulting in the highest fluid intake among the four study options. Meanwhile, the non-flavored starch-based thickener presented the worst rating and resulted in the lowest fluid intake.

While modified-starch thickens liquids as the starch molecules swell, gum-based thickeners do so by creating a mesh in which the water molecules become trapped. The latter method provides several theoretical advantages, including requiring less product to achieve a desired texture (which preserves both appearance and taste), stable and durable viscosity over time, and easier dissolution in water with decreased lump formation. Studies using modified starch-based thickeners have shown reductions in tracheobronchial aspirations and aspiration pneumonia, the mechanism of action of which has been attributed to the slower speed at which liquids pass through the pharynx. Additionally, in patients with poor bolus propulsion such as the elderly or those with neurodegenerative diseases, it was observed that increased viscosity resulted in increased residue in the oropharynx after swallowing (26). Xanthan gum thickeners, such as those used in this study, improve

swallowing safety without increasing oropharyngeal residue; this difference may modify a patient's perception of the product.

The interest of this study lies in the absence of similar prior studies, in which several types of thickener are compared from a sensory point of view while analyzing how these characteristics influence fluid intake, along with the possibility of improving intake via the addition of food flavoring. In any case, this study has some limitations. First, masking was not possible as, in most cases, the patients added the thickener to their liquids themselves, or had a family member do it, and the presentations of each were clearly differentiable. However, the data analysis was performed in a masked way. The recording of fluid intake amount during the three-day period, which was performed by the patients and/or their relatives, may be biased by observation. Neither the thickener assessment was independently analyzed according to the type of drink consumed (water vs. other drinks). Additionally, the results may be influenced by the amount of thickener required in each individual case to reach the adequate texture according to the severity of dysphagia. We did not evaluate the effect of the texture achieved on the acceptance of the thickened

liquid due to the small sample size. A pilot study was designed as the most operative way to test the hypothesis that the type of thickener and its flavor condition acceptance in hospitalized patients. In the future, the design of a larger study, with a cross-over design where patients receive different thickeners, may help to deepen the results obtained in this study.

## CONCLUSIONS

The results of this study show that clear gum-based thickeners may be more acceptable to patients with dysphagia than modified starch-based thickeners. The differences in overall assessment and in the assessment of the sensory characteristics (taste, smell, and appearance) of each type of thickener were statistically significant. Acceptance of the thickener was further increased through the addition of a food flavoring, which resulted in increased oral fluid intake during the observation period. These results could help improve adherence in patients with dysphagia to the use of thickeners, and thus contribute to reducing dehydration risk.

### Anex I. Thickener and liquid consumption assessment questionnaire

Study: Assessment of adherence to different types of thickeners in inpatients with dysphagia.					
<b>Patient code:</b>					
Type of thickener	Food savoring				
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Modified starch</li> <li>– Clear</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Yes</li> <li>– No</li> </ul>				
<b>Number of full glasses of water or other liquids with thickener taken daily</b>					
Day 1					
Day 2					
Day 3					
<b>Thickener evaluation (mark with an X)</b>					
	<b>Very good</b>	<b>Good</b>	<b>Average</b>	<b>Poor</b>	<b>Very poor</b>
<b>Appearance</b>					
<b>Smell</b>					
<b>Taste</b>					
<b>Overall thickener evaluation (from 0 to 10, with 0 being very poor and 10 very good)</b>					
<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 8 <input type="checkbox"/> 9 <input type="checkbox"/> 10					

## REFERENCES

1. Velasco M, García-Peris P. Causas y diagnóstico de la disfagia. *Nutr Hosp* 2009;2(2):56-65.
2. Clavé P, Shaker R. Dysphagia: current reality and scope of the problem. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12(5):259-70. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.49
3. Ney DM, Weiss JM, Kind AJH, Robbins J. Senescent swallowing: impact, strategies, and interventions. *Nutr Clin Pract* 2009;24(3):395-413. DOI: 10.1177/088453360932005
4. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutr Hosp* 2012;27(4):1049-59.
5. Rofes L, Arreola V, Almirall J, Cabré M, Campins L, García-Peris P, et al. Diagnosis and management of oropharyngeal dysphagia and its nutritional and respiratory complications in the elderly. *Gastroenterol Res Pract* 2011;2011:818-979. DOI: 10.1155/2011/818979
6. Galán Sánchez-Heredero MJ, Santander Vaquero C, Cortázar Sáez M, de la Morena López F, García R, Martínez Rincón MC. Malnutrición asociada a disfagia orofaríngea en pacientes mayores de 65 años ingresados en una unidad médica-quirúrgica. *Enferm Clin* 2014;24(3):183-90. DOI: 10.1016/j.enfcli.2013.12.009
7. Dziewas R, Beck AM, Clave P, Hamdy S, Heppner HJ, Langmore SE, et al. Recognizing the importance of dysphagia: stumbling blocks and stepping stones in the twenty-first century. *Dysphagia* 2017;32(1):78-82. DOI: 10.1007/s00455-016-9746-2

8. Clavé P, Arreola V, Romea M, Medina L, Palomera E, Serra-Prat M. Accuracy of the volume-viscosity swallow test for clinical screening of oropharyngeal dysphagia and aspiration. *Clin Nutr* 2008;27(6):806-15. DOI: 10.1016/j.clnu.2008.06.011
9. Clavé P, de Kraa M, Arreola V, Girvent M, Farré R, Palomera E, et al. The effect of bolus viscosity on swallowing function in neurogenic dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;124(9):1385-94. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03118.x
10. Rofes L, Arreola V, Mukherjee R, Swanson J, Clavé P. The effects of a xanthan gum-based thickener on the swallowing function of patients with dysphagia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(10):1169-79. DOI: 10.1111/apt.12696
11. Vilardell N, Rofes L, Arreola V, Speyer R, Clavé P. A Comparative Study Between Modified Starch and Xanthan Gum Thickeners in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia. *Dysphagia* 2016;31(2):169-79. DOI: 10.1007/s00455-015-9672-8
12. Bolívar-Prados M, Rofes L, Arreola V, Guida S, Nascimento WV, Martín A, et al. Effect of a gum-based thickener on the safety of swallowing in patients with poststroke oropharyngeal dysphagia. *Neurogastroenterol Motil* 2019;31(11):e13695. DOI: 10.1111/nmo.13695
13. Ortega O, Bolívar-Prados M, Arreola V, Nascimento WV, Tomsen N, Gallegos C, et al. Therapeutic Effect, Rheological Properties and  $\alpha$ -Amylase Resistance of a New Mixed Starch and Xanthan Gum Thickener on Four Different Phenotypes of Patients with Oropharyngeal Dysphagia. *Nutrients* 2020;12(6):1873. DOI: 10.3390/nu12061873
14. Velasco C, García-Peris P. Tecnología de alimentos y evolución en los alimentos de textura modificada: del triturado o el deshidratado a los productos actuales. *Nutr Hosp* 2014;29(3):465-9.
15. Calleja Fernández A, Pintor de la Maza B, Vidal Casariego A, Villar Taibo R, Urioste Fondo A, Cano Rodríguez I, et al. Características técnicas de los productos alimentarios específicos para el paciente con disfagia. *Nutr Hosp* 2015;32(4):1401-7.
16. Yver CM, Kennedy WP, Mirza N. Taste acceptability of thickening agents. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2018;4(2):145-7. DOI: 10.1016/j.wjorl.2018.05.001
17. Pelletier CA. A comparison of consistency and taste of five commercial thickeners. *Dysphagia* 1997;12(2):74-8. DOI: 10.1007/PL00009522
18. Macqueen C, Taubert S, Cotter D, Stevens S, Frost G. Which commercial thickening agent do patients prefer? *Dysphagia* 2003;18(1):46-52. DOI: 10.1007/s00455-002-0084-1
19. Horwarth M, Ball A, Smith R. Taste preference and rating of commercial and natural thickeners. *Rehabil Nurs* 2005;30(6):239-46. DOI: 10.1002/j.2048-7940.2005.tb00118.x
20. Matta Z, Chambers E 4th, Mertz Garcia J, McGowan Helverson JM. Sensory characteristics of beverages prepared with commercial thickeners used for dysphagia diets. *J Am Diet Assoc* 2006;106(7):1049-54. DOI: 10.1016/j.jada.2006.04.022
21. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Inv Ed Med* 2013;2(8):217-24. DOI: 10.1016/S2007-5057(13)72715-7
22. Martínez González O, Zabaleta Vélez de Mendizábal I, Galarza Irarate U, Vicente Martín MS, Vega Castaño MC, Salmerón Egea J. Efecto de las variables de preparación sobre la textura en alimentos adaptados para pacientes con disfagia. *Nutr Hosp* 2016;33(2):368-72. DOI: 10.20960/nh.118
23. Matta Z, Chambers E, Mertz Garcia J, McGowan Helverson JM. Sensory characteristics of beverages prepared with commercial thickeners used for dysphagia diets. *J Am Diet Assoc* 2006;106(7):1049-54. DOI: 10.1016/j.jada.2006.04.022
24. Ong JJ, Steele CM, Duizer LM. Sensory characteristics of liquids thickened with commercial thickeners to levels specified in the International Dysphagia Diet Standardization Initiative (IDDSI) framework. *Food Hydrocolloids* 2018;79:208-17. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2017.12.035
25. Cichero JA, Lam P. Thickened liquids for children and adults with oropharyngeal dysphagia: the complexity of rheological considerations. *J Gastroenterol Hepatol Res* 2014;3(5):1073-9.
26. Steele CM, Alsaeed WA, Ayanikalath S, Barbon CEA, Chen J, Cichero JAY, et al. The influence of food texture and liquid consistency modification on swallowing physiology and function: a systematic review. *Dysphagia* 2015;30(1):2-26. DOI: 10.1007/s00455-014-9578-x



## Trabajo Original

Otros

### Temporal effect of fructose supplementation at different concentrations on hepatic metabolism of Wistar rats

*Efecto temporal de la suplementación de fructosa a diferentes concentraciones sobre el metabolismo hepático de ratas Wistar*

Luana Cristina Faria Carvalho<sup>1</sup>, Bruna Vidal Dias<sup>1</sup>, Stefany Viana Gomes<sup>1</sup>, Cláudia Martins Carneiro<sup>2</sup>, and Daniela Caldeira Costa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Metabolic Biochemistry Laboratory. Department of Biological Sciences (DECB). Instituto de Ciências Exatas e Biológicas (ICEB). Universidade Federal de Ouro Preto. Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil. <sup>2</sup>Núcleo de Pesquisas em Ciências Biológicas (NUPEB). Instituto de Ciências Exatas e Biológicas (ICEB). Universidade Federal de Ouro Preto. Campus Universitário Morro do Cruzeiro. Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil

### Abstract

**Introduction:** in the last few years important changes have occurred in nutritional patterns. There has been an increase in the consumption of simple carbohydrates such as fructose, which has been associated with numerous metabolic disorders, including hepatic steatosis.

**Materials and methods:** we sought to evaluate the impact of fructose consumption, as diluted in water at different concentrations, for two time periods, on the metabolic parameters of Wistar rats using ANOVA.

**Results:** our data indicate that both time and fructose concentration promote variations in animal body mass, and in food, water, and caloric intake. The time variable influenced the modulation of biochemical parameters such as serum concentrations of glucose and total cholesterol. Both fructose concentration and time of exposure influenced the concentrations of serum triglycerides, creatinine, AST, TNF, and IL-6. When evaluating redox status and oxidative damage markers, we observed that fructose concentration and exposure time had an effect on total glutathione levels, which decreased with an increase in concentration and time. For superoxide dismutase, we evaluated the effects of time and interaction. A significant interaction was observed for TBARS. For carbonylated proteins, exposure time was a fundamental factor in generating an effect.

**Keywords:**

Fructose. Hepatic steatosis. Time. Concentration.

**Conclusions:** we demonstrated that fructose modulates the parameters of triglycerides and total liver cholesterol, and that time influences the number of hepatocytes. Our data suggest that fructose concentration, exposure time, and an interaction between these two parameters have a significant effect on the metabolic parameters responsible for the development of non-alcoholic fatty liver disease.

---

Received: 10/05/2021 • Accepted: 26/05/2021

*Conception and design: L.C. and D.C. are responsible for the conception and design of the research; L.C., B.D and S.G. performed the experiments; L.C., C.C. and D.C. analyzed the data; L.C. and D.C. interpreted the results of the experiments; L.C. prepared the figures; L.C. drafted the manuscript; all authors approved the final version of this manuscript. All the persons designated as authors qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed herein.*

---

*Acknowledgments: the authors are thankful to Laboratório Multiusuários de Microscopia – UFOP -FINEP -CT – INFRA 2004 for their collaboration in the microscopic analysis.*

---

*Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.*

Carvalho LCF, Dias BV, Gomes SV, Carneiro CM, Costa DC. Temporal effect of fructose supplementation at different concentrations on hepatic metabolism of Wistar rats. Nutr Hosp 2021;38(5):1089-1100

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03691>

### Correspondence:

Luana Cristina Faria Carvalho. Laboratório de Bioquímica Metabólica. Departamento de Ciências Biológicas (DECB). Instituto de Ciências Exatas e Biológicas (ICEB). Universidade Federal de Ouro Preto. R. Quatro, 786 – Bauxita. Ouro Preto, MG 35400-000. Brazil  
e-mail: luana.carvalho@aluno.ufop.edu.br

## Resumen

**Introducción:** en los últimos años se han producido cambios importantes en los patrones nutricionales. Ha habido un aumento del consumo de carbohidratos simples como la fructosa, que se ha asociado con numerosos trastornos metabólicos, incluida la esteatosis hepática.

**Materiales y métodos:** buscamos evaluar el impacto del consumo de fructosa, diluida en agua a diferentes concentraciones, durante dos períodos de tiempo sobre los parámetros metabólicos de ratas Wistar, utilizando para ello el ANOVA.

**Resultados:** nuestros datos indican que tanto el tiempo como la concentración de fructosa promueven variaciones en la masa corporal animal y la ingesta de alimentos, agua y calorías. La variable tiempo influyó en la modulación de parámetros bioquímicos tales como las concentraciones séricas de glucosa y colesterol total. Tanto la concentración de fructosa como el tiempo de exposición influyeron en las concentraciones séricas de triglicéridos, creatinina, AST, TNF e IL-6. Al evaluar el estado redox y los marcadores de daño oxidativo, observamos que la concentración de fructosa y el tiempo de exposición tuvieron un efecto sobre los niveles de glutatión total, que disminuyeron al aumentar la concentración y el tiempo. Para la superóxido dismutasa evaluamos los efectos del tiempo y la interacción. Se observó una interacción significativa para TBARS. Para las proteínas carboniladas, el tiempo de exposición fue un factor fundamental para generar algún efecto.

**Palabras clave:**

Fructosa. Esteatosis hepática. Tiempo. Concentración.

**Conclusiones:** demostramos que la fructosa modula los parámetros de los triglicéridos y el colesterol total del hígado, y que el tiempo influye en el número de hepatocitos. Nuestros datos sugieren que la concentración de fructosa, el tiempo de exposición y cierta interacción entre estos dos parámetros tienen un efecto significativo sobre los parámetros metabólicos responsables del desarrollo de la enfermedad del hígado graso no alcohólico.

## INTRODUCTION

Recently, important changes have occurred in nutritional patterns; unhealthy habits, such as high consumption of simple carbohydrates, have risen sharply among people (1–3), and are being associated with the etiology of numerous metabolic disorders related to obesity and metabolic syndrome (4). Among the factors that lead to metabolic disorders the consumption of large amounts of sugars in the diet, in particular the monosaccharide fructose, which can also be found in the form of a disaccharide (sucrose) or polysaccharide (fructan), has stood out. It is estimated that the consumption of fructose increased by 16 % between 1986 and 2007 (5,6); it is mostly consumed as a sweetener in drinks and processed foods (such as high fructose corn syrup (HFCS or sucrose), and is commonly found in products such as soft drinks, breakfast cereals, breads, condiments, and desserts (4,7,8).

However, due to lack of control on food labeling the fructose content in foods and beverages made with HFCS, fruit juice concentrate, or crystalline fructose has been increasing considerably in the food industry (9). Some studies have shown that the fructose content in sugar-sweetened drinks made with HFCS can be as high as 65 % of total sugar content, greater than that suggested by the fructose content of HFCS-55 (55 % fructose), for example (10).

Owing to its metabolic fate fructose has specific effects on lipid and carbohydrate metabolism (11). Studies have shown that consumption of sweetened beverages, especially with fructose but not with glucose, has the potential to increase visceral adiposity as well as serum and liver lipids, in addition to favoring an increase in lipogenesis (12), insulin resistance, dyslipidemia (13), and an increase in the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (11,14–17).

NAFLD is a chronic liver disease and an important public health problem that affects approximately 25 % of the world population (18).

The pathogenesis of this disease begins with the ectopic accumulation of lipid droplets rich in triacylglycerol (TAG) in hepatocytes, characterizing hepatic steatosis. In addition, there may be a redox imbalance due to greater production or inability to inactivate the free radicals produced during  $\beta$ -oxidation, which favors inflammatory and fibrotic processes related to the disease progression (19,20).

Dietary factors that influence NAFLD have become an important focus of attention. Experimental animal models suggest the effects of fructose consumption on liver function in different ways. However, there is no consistent scientific evidence that clearly demonstrates the effects of fructose consumption in relation to exposure length and the concentration of this monosaccharide, and in terms of biochemical and oxidative stress parameters. Hence, to determine the effect of fructose on the development of metabolic disorders in an animal model we conducted a study to evaluate the consumption of different concentrations of fructose (10 %, 30 %, and 60 %) diluted in water for 8 or 12 weeks by Wistar rats.

## MATERIAL AND METHODS

### ANIMALS AND ETHICS APPROVAL

The use of animals was approved by the Ethics Committee on the Use of Animals (CEUA) (protocol number: 8872180418). Sixty-four Wistar rats aged 4 to 6 weeks, from the Animal Science Center (CCA) at UFOP, were used. They were housed in groups of four animals under a 12 h:12 h light/dark cycle and controlled temperature ( $24 \pm 1^\circ\text{C}$ ). The rats were fed a standard diet (Nuvilab CR, Quimtia) and were divided into a control (C) group ( $n = 7$ ), and fructose 10 % (F10;  $n = 7$ ), fructose 30 % (F30;  $n = 7$ ), and fructose 60 % (F60;  $n = 7$ ) groups, and treated for 8 or 12 weeks ad libitum. Water was changed weekly, and body mass, food intake, and water consumption were evaluated. At the

end of 8 or 12 weeks of treatment the mice were euthanized with 3 % isofuran for further analysis. There were no animal deaths during the experimental period.

## SERUM METABOLIC ASSAYS

Serum samples were collected using cardiac puncture methods and used for glucose assay, lipid profile (total cholesterol and fractions, TAGs), liver function (ALT and AST), and kidney function (creatinine, urea, and albumin) tests with commercial kits from LABTEST® laboratories (Lagoa Santa, MG, Brazil).

## HEPATIC LIPID EXTRACTION

Total lipids were extracted from a 200 mg aliquot of liver tissue. This was homogenized in 3.8 mL of chloroform/methanol solution (2:1, v/v). Then, 800 µL of methanol was added to the homogenate, followed by centrifugation at 3,000 g for 10 min. The supernatant was transferred to another tube and 1.6 µL of chloroform and 1.3 mL of 0.73 % NaCl were added, followed by centrifugation at 3000 g for 10 min. The supernatant was discarded and the precipitate was washed thrice with Folch's solution (3 % chloroform, 48 % methanol, 47 % water, and 2 % 0.2 % NaCl). The lipid extracts were dried in a semi-open oven at 37 °C. After evaporation the tubes were placed in a desiccator to cool and weighed again to calculate the amount of liver fat, which was obtained from the difference between the final weight (g) of the tube and the initial weight of the tube (g) multiplied by 100 (21). The lipid extracts were re-suspended in 1 mL of isopropanol and subsequently used to measure total cholesterol and TAGs using LABTEST® kits (Lagoa Santa).

## ANALYSIS OF CELLULAR REDOX STATUS

### Catalase (CAT)

The activity of catalase was determined based on its ability to hydrolyze hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) to water and molecular oxygen (22). The method was based on the decomposition of  $H_2O_2$  by the enzyme for 3 min, which was monitored by UV spectrophotometry at 240 nm. A 100 mg liver sample was homogenized with 1 mL of 0.1 M phosphate buffer (pH: 7.2) and then centrifuged for 10 min at 4 °C. The supernatant was removed and used as the biological sample. The samples were diluted in  $H_2O_2$  (10 mM) and every 30 sec a reading was performed on the spectrophotometer at 240 nm to determine the absorbance of the samples until 2 min were completed. Distilled water was used as blank. Catalase activity was calculated using the absorbance delta over 2 min (final absorbance – initial absorbance / 2) and the molar extinction coefficient of  $H_2O_2$  ( $\epsilon = 39.4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ); 1 U of catalase was equivalent to the hydrolysis of 1 µmol of  $H_2O_2$ . The results were expressed in nmol per mg of protein.

### Superoxide dismutase (SOD)

In this method, the SOD enzyme competes with the superoxide radical, formed by the auto-oxidation of pyrogallol, which is responsible for the reduction of MTT to formazan crystals. Briefly, 100 mg of tissue was homogenised in 1 mL of 0.1 M phosphate buffer (pH: 7.2). Then, the homogenate was centrifuged at 12,000 rpm for 10 min at 4 °C, and the supernatant was collected and used for dosing. The plate was incubated in an oven at 37 °C for 5 min, and the reaction was stopped by adding 150 µL of DMSO. A reading was performed at 570 nm using an ELISA reader. The results were expressed in U of SOD per mg of protein, where a unit of SOD was defined as the amount of enzyme required to inhibit 50 % of MTT reduction.

## CONCENTRATION OF TOTAL, OXIDIZED, AND REDUCED GLUTATHIONE

The levels of total glutathione (GSH) were determined using 100 mg liver homogenate in 1 mL of 5 % sulfosalicylic acid buffer (SSA). After the samples were homogenized, they were centrifuged at 10,000 rpm for 10 min at 4 °C. The intracellular contents of GSH and glutathione disulfide ("oxidized" form, GSSG) were determined in liver homogenates using the 5,5'-dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) recycling method and the GSSG reductase method proposed by Griffith (23). Reduced glutathione concentration was determined by the difference between GSH and GSSG. This assay uses a kinetic method based on the reduction of DTNB to TNB (5-thio-2-nitrobenzoic acid), which can be detected by a spectrophotometer at 412 nm.

## LIPID PEROXIDATION IN LIVER USING TBARS

Thiobarbituric acid (TBA) can bind to oxidised lipids, allowing the quantification of TBARS using a spectrophotometric method (24). Briefly, 100 mg of liver was homogenised in 1 mL of tris-HCl buffer (20 mM), and the homogenate was centrifuged at 10,000 g for 10 min at 4 °C. Then, 0.5 mL of the supernatant was mixed with 0.25 mL of trichloroacetic acid (TCA) (28 % w/v in 0.25 N HCl), 0.25 mL of TBA (1 % in 0.25 N acetic acid), and 12.5 mL of butylhydroxytoluene (BHT) (125 mM in ethanol), heated for 15 min at 95 °C, and placed in an ice bath. A part (0.6 mL) of the mixture was transferred to a polypropylene tube and 0.6 mL of butanol was added. The tubes were shaken and centrifuged at 10,000 g for 10 min at 4 °C, and 200 µL of the supernatant was collected and placed in a 96-well microplate. A reading was performed using an ELISA reader at 535 nm. The concentration of TBARS was determined based on the equation of the line, according to the Beer-Lambert law; 1,3,3-tetramethoxypropane (TMP) was used as the standard. The results were expressed in nmol per mg of protein.

## CARBONYLATED PROTEIN

Carbonylated proteins are markers of protein oxidation by reactive oxygen species (ROS). Carbonyl derivatives can be measured by sensitive methods, particularly those using 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH). In this method, DNPH reacts with carbonyl groups to generate the corresponding hydrazone, which can be analyzed spectrophotometrically (25). To determine the dosage, a 200 mg sample of liver tissue was homogenised in 1 mL of 50 mM phosphate buffer (pH: 6.7), and then the homogenate was centrifuged at 10,000 g for 10 min at 4 °C. The supernatant was removed and used for the experimental procedure. The test was performed using a UV spectrophotometer at a wavelength of 370 nm, and the procedure was carried out by adding 10 % TCA reagent, DNPH, ethanol/acetate, and SDS, followed by centrifugation and incubation at room temperature in the dark. The results were expressed in nmol of incorporated DNPH per mL.

## HISTOLOGICAL ANALYSIS OF THE LIVER

Liver fragments were fixed in methanol (80 %) and DMSO (20 %). Then, the fragments were cut transversely, processed with a decreasing series of alcohols, and embedded in paraffin. Paraffin sections (4 µm) were cut in a rotating microtome (Leica, Germany), mounted on microscope slides, and stained with hematoxylin and eosin (H&E). Histological analyses of the liver were performed using images obtained at random under a Leica DM5000B microscope and photographed at 40× magnification (Leica Application Suite, Version 2.40R1, Germany). To evaluate the degree of steatosis, a semi-quantitative scoring system was adopted and 10 microscopic fields were examined in each image. The grading of hepatic steatosis was done based on the work by Brunt et al. (1999) (26), considering the presence of macrovesicular steatosis (simple steatosis), as follows: grade 0: without steatosis; grade 1 (mild): < 33 % fat accumulation in hepatocytes; grade 2 (moderate): between 33 % and 66 % of affected hepatocytes; grade 3 (severe): > 66 % of affected hepatocytes.

## DETERMINATION OF IL-6 AND TNF PRODUCTION

Serum was employed to measure IL-6 and TNF levels with the ELISA immunoenzymatic method using Peprotech® kits.

## STATISTICAL ANALYSIS

Data were expressed as means ± standard errors of the means (SEM). The data were subjected to statistical analysis by two-way ANOVA (time and concentration of fructose as independent variables), with a Bonferroni *post-hoc* test. Prism 8.0 (GraphPad, La Jolla, CA, USA) was used to perform the analysis. Differences were considered significant at  $p < 0.05$ .

## RESULTS

### EFFECT OF CONSUMPTION OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF FRUCTOSE AND TIMES OF EXPOSURE ON BODY MASS, FOOD INTAKE, AND WATER INTAKE

As shown in table I, there were no significant variations or differences in the initial body masses of the animals in the different groups at the beginning of the experiment. However, at the end of 8 and 12 weeks there was a statistical increase in the final masses in groups C, F10, F30, and F60 during their respective weeks. The data showed that the concentration of fructose was responsible for 19.76 % of total variance, and length of exposure for 49.72 % [ $p < 0.0001$ ,  $F(3, 48) = 10.54$ ; and  $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 79.55$ , respectively].

There was a significant increase in the food intake of the animals at 12 weeks compared with that at 8 weeks in groups C and F10. In addition, concentration was responsible for 51.07 % of the total variation, and the time of exposure for 7.01 %, with no interaction [ $p < 0.0001$ ,  $F(3, 72) = 38.85$ ;  $p < 0.0002$ ,  $F(1, 72) = 15.99$ ; and  $p = 0.090$ ,  $F(3, 72) = 2.24$ , respectively].

For water intake there was an increase in group F10 at 12 weeks compared with that at 8 weeks. We found that fructose concentration was responsible for 44.85 % of total variance, and the time for 3.31 % [ $p < 0.0001$ ,  $F(3, 72) = 24.31$ ; and  $p < 0.023$ ,  $F(1, 72) = 5.39$ , respectively].

We found that animals supplemented with 10 % fructose for 12 weeks exhibited a higher caloric intake when compared to those treated for 8 weeks. Nevertheless, concentration was responsible for 17.14 % of total variation, and time of exposure for 10.88 % [ $p < 0.0007$ ,  $F(3, 72) = 6.31$ ; and  $p < 0.0009$ ,  $F(1, 72) = 12.02$ , respectively].

### FRUCTOSE CONSUMPTION PROMOTES CHANGES IN BIOCHEMICAL PARAMETERS ACCORDING TO CONCENTRATION AND EXPOSURE TIME

Given the differences found in body mass, food and water intake, and kcal per week between the groups evaluated, we decided to check the possible effects of time and fructose concentration on biochemical parameters, as shown in table II.

A two-way ANOVA test revealed that the time of exposure to fructose had a statistically significant effect on the reduction in blood glucose, being responsible for 28.91 % of total variance [ $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 23.23$ ]. In addition, there was a significant reduction in glycemia in groups C and F10 at 12 weeks when compared with that at 8 weeks.

The period of exposure to fructose statistically increased the concentration of total cholesterol, especially when comparing the mice in group C to those in group F10 for the period of 8 and 12 weeks. For this parameter, exposure time promoted a total variation of 23.12 % [ $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 18.88$ ].

**Table I.** Body mass, food intake, and water intake of rats in relation to consumption of fructose at different concentrations and for different periods

	Week of treatment						p-value	
	Week 8		Week 12		F60			
	C	F10	F30	F60	C	F10	F30	
Initial body mass (g)	60.06 ± 2.64	59.66 ± 11.85	60.69 ± 6.92	59.35 ± 5.52	58.82 ± 4.85	61.29 ± 11.93	60.02 ± 8.32	59.95 ± 9.64 Effect of % fructose: 0.9258 Effect of time: 0.9944 Effect of interaction: 0.9258
Final body mass (g)	335.57 ± 9.60*	331.50 ± 36.45†	325.62 ± 26.13‡	284.25 ± 22.41§	389.57 ± 34.30	401 ± 26.36	387.75 ± 26.30	344.75 ± 31.16 Effect of % fructose: < 0.0001 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.8387
Food intake (g/day)	17.47 ± 3.03*	15.28 ± 2.64†	12.63 ± 2.04	9.48 ± 2.36	22.93 ± 5.26	19.13 ± 3.67	14.35 ± 2.07	10.06 ± 2.04 Effect of % fructose: < 0.0001 Effect of time: 0.0002 Effect of interaction: 0.0901
Water intake (mL/day)	33.11 ± 10.94*	46.29 ± 22.86†	26.03 ± 7.89	13.67 ± 1.16	39.12 ± 12.12	64.38 ± 27.82*	31.88 ± 9.34	15.61 ± 3.58 Effect of % fructose: > 0.0001 Effect of time: 0.0230 Effect of interaction: 0.3797
Kcal/week	507.68 ± 91.76	564.89 ± 113.44†	592.70 ± 116.83	519.78 ± 118.65	544.14 ± 124.97	634.41 ± 134.14	599.23 ± 99.40	501.16 ± 102.81 Effect of % fructose: 0.0007 Effect of time: 0.0009 Effect of interaction: 0.2212

A one-way ANOVA test was performed for each week, followed by a Bonferroni post-hoc test, wherein all groups were compared with one another. Differences were considered significant for  $p < 0.05$  ( $n = 7$ ). \*Difference to control group.  
†Difference to group F30. ‡Difference to group F60.

**Table II.** Biochemical and inflammatory profile of rats subjected to fructose consumption at different concentrations and for different periods

	Week of treatment						p-value		
	C	F10	F30	F60	C	F10	F30	F60	
Blood glucose (mg/dL)	178.46 ± 39.27*	140.51 ± 21.58	180.74 ± 55.58†	152.70 ± 28.52	128.48 ± 28.92†	104.72 ± 17.02	122.28 ± 28.74	123.28 ± 35.29	Effect of % fructose: 0.0706 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.6551
Serum triglycerides (mg/dL)	48.07 ± 12.78	156.63 ± 41.67	131.47 ± 33.42	88.55 ± 31.47	73.31 ± 14.30	185.45 ± 62.77	140.29 ± 85.16	140.29 ± 85.16	Effect of % fructose: < 0.0001 Effect of time: 0.0188 Effect of interaction: 0.8537
Total cholesterol (mg/dL)	68.56 ± 8.13*	64.03 ± 16.06†	66.42 ± 15.87	69.30 ± 11.33	93.37 ± 13.51	89.93 ± 15.62	67.90 ± 14.19	81.30 ± 13.97	Effect of % fructose: 0.0733 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.0742
Creatinine (mg/dL)	0.31 ± 0.14*	0.62 ± 0.18	0.54 ± 0.27	0.62 ± 0.21§	0.78 ± 0.11	0.81 ± 0.07	0.82 ± 0.09	0.93 ± 0.37	Effect of % fructose: 0.0349 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.3548
Urea (mg/dL)	41.75 ± 9.84*	35.86 ± 9.60†	36.20 ± 3.16	34.19 ± 2.91	56.33 ± 5.06	58.12 ± 9.67	41.10 ± 7.85	40.87 ± 9.24	Effect of % fructose: 0.0002 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.0169
ALT (U/L)	18.51 ± 3.89	12.72 ± 3.95	15.19 ± 7.14	16.44 ± 3.50	16.16 ± 3.51	15.17 ± 2.97	15.16 ± 5.00	15.23 ± 4.76	Effect of % fructose: 0.2076 Effect of time: 0.5841 Effect of interaction: 0.3077
AST (U/L)	64.38 ± 16.86	31.14 ± 18.6†	33.73 ± 16.84‡	43.25 ± 6.35§	71.21 ± 11.44	58.11 ± 15.64	64.60 ± 12.39	68.59 ± 19.15	Effect of % fructose: 0.0013 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.1729
TNF (ng/ml)	614.28 ± 116.93	701.14 ± 156.60†	755.57 ± 172.84	678.71 ± 226.39	619.57 ± 137.32	1221.85 ± 702.95	481.85 ± 97.41	578.57 ± 161.37	Effect of % fructose: 0.0050 Effect of time: 0.6246 Effect of interaction: 0.0048
IL-6 (ug/ml)	296.57 ± 116.85	391.28 ± 82.37†	347.42 ± 66.48‡	374.00 ± 132.61	235.28 ± 102.46	230.42 ± 60.97	166.14 ± 92.55	358.00 ± 139.36	Effect of % fructose: 0.0004 Effect of time: 0.0004 Effect of interaction: 0.1166

A two-way ANOVA was performed for each week, followed by a Bonferroni post-hoc test, wherein all groups were compared with one another. Differences were considered significant for  $p < 0.05$  ( $n = 7$ ). \*Difference to control group. †Difference to group F30. ‡Difference to group F60.

Although we did not observe statistical differences in the serum triglyceride profiles of the groups evaluated, it was possible to verify that fructose concentration was responsible for 41.24 % of total variance, and time of exposure for 6.35 % [ $p > 0.0001$ ,  $F(3, 48) = 12.80$ ; and  $p = 0.0188$ ,  $F(1, 48) = 5.91$ , respectively].

For the creatinine parameter we found a significant increase at 12 weeks compared with that at 8 weeks when we performed intergroup comparisons of groups C and F60 for both evaluated periods. In addition, fructose concentration was responsible for 10.09 %, and time of exposure for 34.41 % of total variance [ $p = 0.0349$ ,  $F(3, 48) = 3.11$ ; and  $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 31.83$ , respectively]. No interaction effect was observed.

We observed a statistical increase in urea levels in group C at 12 weeks compared with those at 8 weeks, with group F10 exhibiting a similar profile. However, fructose concentration was responsible for 20.31 % of total variance, time of exposure for 29.38 %, and an interaction between these two parameters for 9.55 % [ $p = 0.0002$ ,  $F(3, 48) = 7.97$ ;  $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 34.60$ ; and  $p = 0.01$ ,  $F(3, 48) = 3.74$ , respectively].

No statistical variations or differences were observed in the ALT levels. In contrast, for AST, we observed an effect of fructose concentration representing 18.02 % of total variance, and 29.95 % for time of exposure to fructose, with no interaction effect [ $p = 0.0013$ ,  $F(3, 48) = 6.14$ ; and  $p < 0.0001$ ,  $F(3, 48) = 30.62$ , respectively]. In addition, there was an increase in the concentration of AST at 12 weeks in groups F10, F30, and F60 as compared with 8 weeks.

For the cytokines evaluated our results demonstrated a significant increase in TNF levels at 12 weeks compared with those at 8 weeks in the F10 group, with no differences between the other groups. Nevertheless, there was an interaction between exposure time and fructose concentration, representing 18.95 % and 18.79 % of total variance, respectively [ $p = 0.0048$ ,  $F(3, 48) = 4.89$ ; and  $p = 0.005$ ,  $F(3, 48) = 4.85$ , respectively].

Despite the absence of an interaction effect, we observed a total variance of 12.62 % in IL-6 concentration with respect to fructose concentration, and 18.49 % with respect to time of exposure [ $p = 0.0278$ ,  $F(3, 48) = 3.30$ ; and  $p = 0.0004$ ,  $F(1, 48) = 14.55$ , respectively]. A statistically significant reduction was observed for IL-6 levels in group F30 at 12 weeks as compared with those at 8 weeks.

### **FRUCTOSE CONSUMPTION PROMOTES CHANGES IN ANTIOXIDANT ENZYMES AND LIVER DAMAGE MARKERS ACCORDING TO CONCENTRATION AND LENGTH OF EXPOSURE**

As shown in table III, there was a significant increase in GSH activity at 12 weeks as compared with 8 weeks in both group C and F60. Nevertheless, fructose concentration was responsible for 22.20 % of total variance, and time of exposure for 36.60 %. No significant interactions were observed [ $p < 0.0001$ ,  $F(3, 48) = 10.64$ ;  $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 55.52$ ; and  $p = 0.0502$ ,  $F(3, 48) = 2.79$ , respectively].

The mice in groups F30 and F60 showed an increase in GSSG levels when we evaluated the differences between these groups after 12 weeks of exposure in relation to 8 weeks. In addition, there was a significant interaction between fructose concentration and time, which accounted for 14.79 % of total variance [ $p = 0.011$ ,  $F(3, 48) = 4.07$ ]. Fructose concentration was responsible for 18.36 % of total variance, and time of exposure for 8.72 % [ $p = 0.004$ ,  $F(3, 48) = 5.05$ ; and  $p = 0.001$ ,  $F(1, 48) = 7.202$ , respectively].

There was a significant reduction in glutathione levels in groups C and F60 at 8 weeks compared with those at 12 weeks. In addition, 24.86 % of total variation was due to the effect of fructose concentration [ $p < 0.0001$ ,  $F(3, 48) = 11.85$ ] and 35.69 % due to exposure length [ $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 51.05$ ]. No interaction was observed [ $p = 0.0495$ ,  $F(3, 48) = 2.80$ ].

When evaluating SOD levels, we observed an effect of exposure time representing 60.24 % of total variation, and an interaction between fructose concentration and time representing 5.57 % of total variation [ $p = 0.046$ ,  $F(1, 48) = 2.86$ ; and  $p < 0.0001$ ,  $F(3, 48) = 1.52$ , respectively].

In addition, there was a significant increase in catalase levels in group F60 at 12 weeks compared with that at 8 weeks. No variation was observed.

When evaluating oxidative damage markers, we did not observe statistical differences between the groups evaluated for TBARS, but we did observe an interaction between fructose concentration and time representing 14.50 % of total variance [ $p = 0.0481$ ,  $F(3, 48) = 2.83$ ]. There was a significant increase in carbonylated protein levels in groups C, F10, F30, and F60 at 12 weeks compared with those at 8 weeks of exposure. In addition, time was responsible for 71.52 % of total variance [ $p < 0.0001$ ,  $F(1, 48) = 142.6$ ].

### **EFFECT OF FRUCTOSE CONSUMPTION ON THE HISTOLOGICAL AND METABOLIC PROFILE OF THE LIVER AND THE HISTOLOGICAL PROFILE OF ADIPOSE TISSUE**

As shown in table IV, no statistical differences were observed between the groups for triglycerides and total liver cholesterol; however, we found that fructose concentration was responsible for 17.22 % of total variation [ $p = 0.0249$ ,  $F(3, 48) = 3.405$ ] for liver triglyceride levels and 14.47 % [ $p = 0.040$ ,  $F(3, 48) = 2.98$ ] for total liver cholesterol levels. When we analyzed total hepatic fat, we observed a statistical increase in group F60 at 12 weeks as compared with 8 weeks. No variation was observed.

We found a significant reduction in the number of hepatocytes when we compared group F10 at 12 weeks and 8 weeks. In addition, time was responsible for 38.90 % of total variation [ $p < 0.0001$ ,  $F(1, 32) = 23.06$ ]. There were no statistically significant variations or differences between groups for the percentage of binucleated hepatocytes.

As shown in figure 2 the consumption of 60 % fructose diluted in water for 12 weeks stimulated the formation of more accentuated microsteatosis in relation to that at 8 weeks (Fig. 2D and 2H).

**Table III.** Redox status and damage markers of rats subjected to fructose consumption at different concentrations and for different periods

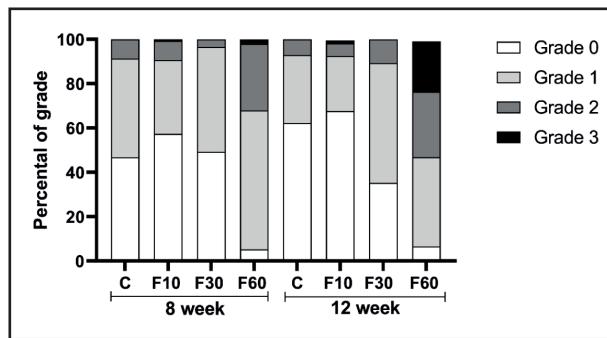
	Week of treatment						p-value	
	Week 8			Week 12				
	C	F10	F30	F60	C	F10	F30	F60
Total glutathione (nmol/ml)	93.51 ± 5.47*	78.25 ± 13.82†	77 ± 24.78	101.37 ± 18.11§	152.00 ± 21.62	125.75 ± 20.31	112.62 ± 43.00	202 ± 59.88§
Oxidized glutathione (nmol/ml)	26.55 ± 1.36	26.66 ± 0.93	20.39 ± 3.44‡	17.42 ± 3.12§	24.28 ± 5.08	27.42 ± 3.89	26.51 ± 6.16	24.32 ± 5.32
Reduced glutathione (nmol/ml)	66.95 ± 4.83*	51.58 ± 13.90†	56.61 ± 24.79	83.95 ± 17.95§	126.58 ± 18.13	98.33 ± 19.80§	86.11 ± 42.20	177.67 ± 60.30
SOD (U/mg of protein)	1.48 ± 0.20*	1.96 ± 0.31†	1.62 ± 0.35‡	1.95 ± 0.58§	0.97 ± 0.15	0.87 ± 0.1	0.99 ± 0.16	0.95 ± 0.21
Catalase (U/mg of protein)	12.76 ± 4.88	10.58 ± 5.84	10.46 ± 4.62	10.83 ± 9.02§	14.08 ± 3.4	8.79 ± 3.48	11.89 ± 6.31	15.06 ± 5.7
TBARS (nmol/mg of protein)	0.05 ± 0.02	0.11 ± 0.12	0.06 ± 0.03	0.04 ± 0.01	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.11 ± 0.1
Carbonylated protein (nmol/mg of protein)	0.65 ± 0.15*	0.69 ± 0.18†	0.68 ± 0.15‡	0.55 ± 0.08§	1.29 ± 0.18	1.47 ± 0.27	1.65 ± 0.61	1.35 ± 0.15

A two-way ANOVA was performed for each week, followed by a Bonferroni post-hoc test, wherein all groups were compared with one another. Differences were considered significant at  $p < 0.05$  ( $n = 7$ ). \*Difference to control group. †Difference to group F30. ‡Difference to group F60. §Difference to group F60.

**Table IV.** Liver assessment of rats subjected to fructose consumption at different concentrations and for different periods

		Week of treatment						p-value	
		C	F10	F30	F60	C	F10	F30	
Liver triglycerides (mg/dL)	1677.25 ± 524.37	1408.00 ± 502.68	1583.08 ± 462.21	1834.97 ± 575.32	1601.93 ± 302.42	1405.12 ± 322.86	1553.21 ± 228.66	2088.29 ± 684.33	Effect of % fructose: 0.0249 Effect of time: 0.7747 Effect of interaction: 0.7949
Liver cholesterol	434.43 ± 57.95	360 ± 93.391	375.92 ± 39.184	339.35 ± 55.19	385.51 ± 48.48	361.72 ± 30.114	358.25 ± 46.53	366.74 ± 39.17	Effect of % fructose: 0.040 Effect of time: 0.5546 Effect of interaction: 0.2232
Total hepatic fat (g)	14.46 ± 1.22	14.58 ± 1.84	15.23 ± 1.57	15.41 ± 2.26 <sup>§</sup>	14.30 ± 3.19	17.02 ± 1.71	17.26 ± 1.69	22.17 ± 13.53	Effect of % fructose: 0.0627 Effect of time: 0.0874 Effect of interaction: 0.3766
Number of hepatocytes	74.34 ± 6.15	82.28 ± 9.34 <sup>†</sup>	79.22 ± 16.05	72.75 ± 6.15	61.82 ± 5.63	64.40 ± 11.91	64.16 ± 8.14	62.50 ± 6.00	Effect of % fructose: 0.3991 Effect of time: < 0.0001 Effect of interaction: 0.7587
% binucleated hepatocytes	6.82 ± 1.82	6.49 ± 0.93	5.38 ± 0.83	6.73 ± 1.16	5.61 ± 1.59	5.45 ± 1.59	6.95 ± 0.82	6.30 ± 1.15	Effect of % fructose: 0.8234 Effect of time: 0.5031 Effect of interaction: 0.0826

A two-way ANOVA was performed for each week, followed by a Bonferroni post-hoc test, wherein all groups were compared with one another. Differences were considered significant at  $p < 0.05$  ( $n = 7$ ). \*Difference to control group. †Difference to group F30.  
<sup>§</sup>Difference to group F30. <sup>¶</sup>Difference to group F60.

**Figure 1.**

Evaluation of the impact of fructose consumption at different concentrations and for different periods on histological grading of hepatic microsteatosis.

There were no significant differences between the other groups.

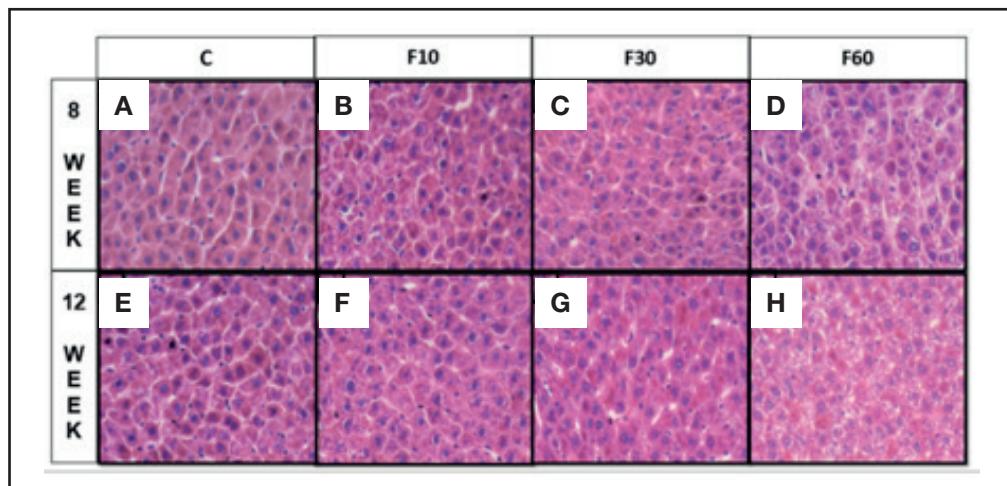
In addition, in a complementary way, figure 1 shows the interference of each grid analysis with respect to microsteatosis. Fructose concentration had effects of 62.28 %, 26.23 %, and 45.75 % on the total variation of grade 0 [ $p < 0.0001$ , F (3, 32) = 19.83], grade 1 [ $p < 0.0001$ , F (3, 32) = 4.56], and grade 2 [ $p = 0.0001$ , F (3, 32) = 9.29] steatosis, respectively. No differences were found between groups. With regard to grid 3, we observed a significant increase in group F60 at 12 weeks compared with 8 weeks, and we also observed an interaction between variables responsible for 19.81 % of total variation [ $p = 0.0084$ , F (3, 32) = 4.62], in addition to a total variation of 27.38 % with respect to fructose concentration [ $p = 0.0016$ , F (3, 32) = 6.40] and 7.18 % with respect to time [ $p = 0.0319$ , F (1, 32) = 5.035].

## DISCUSSION

Fructose is often used in experimental animal models to promote the development and progression of NAFLD and other chronic metabolic diseases (4). However, there is a great variation in the concentration administered, the form of fructose offered (diluted with water or as part of diets), and the offer period. Therefore, this study was aimed at understanding the impact of fructose at different concentrations and exposure times on the metabolic parameters of Wistar rats using ANOVA.

Our data demonstrate that both fructose concentration and exposure time are capable of promoting variations in the parameters of body mass, food consumption, water intake, and kcal per week (Table I). Some studies have shown that fructose consumption can lead to a modulation of body mass, water, and food intake in animals under treatment (27,28). Hence, for 8 or 12 weeks we offered the animals commercial additives and fructose diluted in water at concentrations of 10 %, 30 %, or 60 % "ad libitum" to evaluate these effects.

Our data indicate an increase in the final body mass of the animals. Ng et al. (2018) (29) demonstrated that Sprague-Dawley rats supplemented with a 60 % fructose diet for 3 or 5 months achieved body mass gain. A meta-analysis carried out by Toop

**Figure 2.**

Sections of liver of Wistar rats fed with fructose diluted in water at different concentrations for different periods. (A) Rats C induced to consume water without fructose for 8 weeks, (B) rats induced to consume 10 % diluted fructose for 8 weeks, (C) rats induced to consume 30 % diluted fructose for 8 weeks, (D) rats induced to consume 60 % diluted fructose for 8 weeks, (E) Rats C induced to consume water without fructose for 12 weeks, (F) rats induced to consume 10 % diluted fructose for 12 weeks, and (G) rats induced to consume 30 % diluted fructose for 12 weeks and (H) rats induced to consume 60 % diluted fructose for 12 weeks. Two-way ANOVA test was performed, followed by the Bonferroni *post-hoc* test, wherein all the groups were compared with one another. Differences were considered significant at  $p < 0.05$  ( $n = 7$ ).

and Gentili (2016) (30) demonstrated a great heterogeneity in the effect of fructose on body mass throughout studies; 10 out of 24 studies performed with a 10 % fructose drink were associated with an increase in animal body mass. In contrast, rats supplemented with 10 % fructose diluted in water for 18 weeks did not show any increases in body mass (31). Another study with Wistar rats supplemented with 30 % fructose diluted in water for 16 weeks also demonstrated that there was no variation in the distribution of body mass (32).

Our data demonstrate the importance of the period of exposure to fructose in inducing modulations in the biochemical profiles of glycemia and total cholesterol. Furthermore, they demonstrate the role of fructose concentration and exposure time in promoting effects on triglycerides, creatinine, AST, TNF, and IL-6, as shown in table II. Comparative studies on the period of fructose exposure and fructose concentration are scarce; however, when we evaluated other studies, we found that the biochemical profile of the animals was affected by their consumption. Sprague-Dawley rats fed a 60 % high-fructose diet for 3 or 5 weeks showed an overall increase in serum triglyceride levels, blood glucose, total cholesterol, and urea over time (29).

When evaluating redox status and oxidative damage markers (Table III), we observed that fructose concentration and exposure time had an effect on GSH and reduced glutathione levels. For SOD, we evaluated the effects of time and the interaction between time and concentration. A significant interaction was observed for TBARS. For carbonylated protein levels, we observed a statistical increase in all groups at 12 weeks when compared with those at 8 weeks, with exposure time being a fundamental factor in generating an effect.

Studies have demonstrated that the administration of 10 % fructose in water for 3 weeks to healthy Wistar rats is associated with a

state of oxidative stress due to an imbalance between production of ROS and antioxidant capacity (33,34). In addition, it is known that the incidence and progression of various health conditions, such as liver steatosis and other conditions, correlate with variations in oxidative stress and antioxidant defense enzyme levels (35).

An assessment of the hepatic profile (Table IV) indicated that fructose concentration is important in generating an effect on the concentration of hepatic triglycerides and total cholesterol, and that length of exposure to fructose can influence the number of hepatocytes.

Hepatic fructose metabolism generates intermediate products that are later used for glycogen synthesis, glycogenesis, and de novo lipogenesis (36-38). Therefore, oxidative stress can generate liver modulations associated with biochemical and related modulations. Hence, our data suggest an effect of fructose concentration in modulating the levels of hepatic triglycerides and total cholesterol, which is fundamental in reducing the number of hepatocytes, especially in group F10 at 12 weeks as compared to 8 weeks. Furthermore, they demonstrate that consumption of 60 % fructose for 12 weeks can induce microsteatosis, characteristic of hepatic steatosis, by increasing the concentration of fat in grade 3 steatosis (Fig. 1 and 2). Therefore, the data indicate that fructose consumption at concentrations of 10 % for 12 weeks (39), 15 % for 25 weeks (40), 20 % for 12 weeks (16), and 30 % for 28 days and 25 weeks (40,41) leads to fructose hepatic steatosis and contributes to an increase in de novo lipogenesis in the liver (6,42), leading to accumulation of lipids in hepatocytes. However, data from Miranda et al. (2019) (43) indicate that the consumption of 7 % fructose diluted in water for 12 weeks does not alter the lipid profile of treated rats, and does not lead to steatosis. We observed extensive variability with respect to the length of exposure and concentration of fructose used.

**Table V.** Evaluation of the impact of fructose consumption at different concentrations and for different periods on histological grading of hepatic microsteatosis

		Week of treatment						p-value	
		Week 8		Week 12		F30			
		C	F10	F30	F60	C	F10	F30	F60
Grade 0	44.80 ± 15.82	57.39 ± 26.47	59.32 ± 18.76	5.33 ± 5.57	58.20 ± 14.18	67.99 ± 20.761	35.33 ± 19.80	6.66 ± 8.49	Effect of % fructose: < 0.0001 Effect of time: 0.6107 Effect of interaction: 0.3065
Grade 1	39.28 ± 14.00	33.33 ± 13.33	47.31 ± 28.32	62.66 ± 28.32	26.65 ± 7.54	24.66 ± 10.95	53.93 ± 15.64	40.23 ± 24.10	Effect of % fructose: 0.0090 Effect of time: 0.1000 Effect of interaction: 0.3200
Grade 2	4.00 ± 5.87	8.66 ± 12.37	3.33 ± 5.77	29.99 ± 23.920	2.50 ± 5.59	5.33 ± 8.69	10.73 ± 4.98	29.41 ± 18.31	Effect of % fructose: 0.0001 Effect of time: 0.9014 Effect of interaction: 0.7844
Grade 3	0.00 ± 0.00	0.66 ± 1.48	0.00 ± 0.00	1.99 ± 2.97§	0.00 ± 0.00	1.33 ± 2.97	0.00 ± 0.00	22.82 ± 20.94	Effect of % fructose: 0.0016 Effect of time: 0.0319 Effect of interaction: 0.0084

A two-way ANOVA was performed for each week, followed by a Bonferroni post-hoc test, wherein all groups were compared with one another. Differences were considered significant at  $p < 0.05$  ( $n = 7$ ). \*Difference to control group. †Difference to group F30.  
§Difference to group F30.

Our data suggest that exposure time and concentration of fructose are capable of promoting modulations in feeding and drinking behavior, as well as in animal body mass. They clearly show changes in the biochemical profiles and redox status, and hence, the fructose concentrations, exposure times, and interactions between these two parameters have a significant effect on the metabolic parameters that lead to the development of NAFLD.

## REFERENCES

- Brand Miller JC. Importance of glycemic index in diabetes. *Am J Clin Nutr* 1994;59(Suppl 3):747S-52S. DOI: 10.1093/ajcn/59.3.747S
- Liu S, Manson JAE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the "metabolic syndrome" as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 2001;12(4):395-404. DOI: 10.1097/00041433-200108000-00005
- Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014;371(9):818-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1311890
- Rippe JM, Angelopoulos TJ. Sucrose, High-Fructose Corn Syrup, and Fructose: Their Metabolism and Potential Health Effects: What Do We Really Know? *Adv Nutr* 2013;4(2):236-45. DOI: 10.3945/an.112.002824
- Elliott SS, Keim NL, Stern JS, Teff K, Havel PJ. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. *Am J Clin Nutr* 2002;76(5):911-22. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.911
- Tappy L, Le KA. Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiol Rev* 2010;90(1):23-46. DOI: 10.1152/physrev.00019.2009
- Murphy SP, Johnson RK. The scientific basis of recent US guidance on sugars intake. *Am J Clin Nutr* 2003;78(4):827S-33S. DOI: 10.1093/ajcn/78.4.827S
- Nicklas TA, Weaver C, Britten P, Stitzel KF. The 2005 Dietary Guidelines Advisory Committee: Developing a key message. *J Am Diet Assoc* 2005;105(9):1418-24. DOI: 10.1016/j.jada.2005.06.023
- Ng SW, Slavin MM, Popkin BM. Use of caloric and non-caloric sweeteners in US consumer packaged foods, 2005–2009. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(11):1828-34.e1-6. DOI: 10.1016/j.jand.2012.07.009
- Ventura EE, Davis JN, Goran MI. Sugar content of popular sweetened beverages based on objective laboratory analysis: Focus on fructose content. *Obesity* 2011;19(4):868-74. DOI: 10.1038/oby.2010.255
- Stanhope KL, Berglund L, Havel PJ, Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight / obese humans 2009;119(5):1322-34. DOI: 10.1172/JCI37385
- Parks EJ. Dietary carbohydrate's effects on lipogenesis and the relationship of lipogenesis to blood insulin and glucose concentrations. *Br J Nutr* 2002;87(S2):S247-53. DOI: 10.1079/BJNBN/2002544
- Brown CM, Dulloo AG, Montani JP. Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes* 2008;32:S28-34. DOI: 10.1038/ijo.2008.204
- Maruhama Y, Macdonald I. Incorporation of orally administered glucose-U-14C and fructose-U-14C into the triglyceride of liver, plasma, and adipose tissue of rats. *Metabol* 1973;22(9):1205-15. DOI: 10.1016/0026-0495(73)90208-4
- Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, et al. Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48(6):993-9. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.02.011
- Sadi G, Ergin V, Yilmaz G, Pektas MB, Yildirim OG, Menevse A, et al. High-fructose corn syrup-induced hepatic dysfunction in rats: improving effect of resveratrol. *Eur J Nutr* 2015;54(6):895-904. DOI: 10.1007/s00394-014-0765-1
- Vos MB, Lavine JE. Dietary Fructose in Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2013;2525-31. DOI: 10.1002/hep.26299
- Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64(1):73-84. DOI: 10.1002/hep.28431
- Day CP, James OFW. Steatohepatitis: A Tale of Two "Hits"? *Gastroenterology* 1998;114(4):842-5. DOI: 10.1016/s0016-5085(98)70599-2
- Xu L, Kitade H, Ni Y, Ota T. Roles of Chemokines and Chemokine Receptors in Obesity-Associated Insulin Resistance and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules* 2015;1563-79. DOI: 10.3390/biom5031563

21. Folch J, Lees MS, Sloane Gh. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 1957;55(5):999-1033.
22. Aebi H. Catalase in Vitro. *Methods Enzymol* 1984;105(C):121-6.
23. Griffith OW. Determination of Glutathione and Glutathione Disulfide Using Glutathione Reductase and 2-Vinylpyridine. *Anal Biochem* 1980;106(1):207-12. DOI: 10.1016/s0076-6879(84)05016-3
24. Buege JA, Aust SD. Microsomal lipid peroxidation," Methods in Enzymology. *J Phys Conf Ser* 1975;71(5):012004. DOI: 10.1016/s0076-6879(78)52032-6
25. Levine RL, Williams JA, Stadtman EP, Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol* 1994;233(C):346-57. DOI: 10.1016/s0076-6879(94)33040-9
26. Brunt EM, Janney CG, Bisceglie AM Di, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic Steatohepatitis: A Proposal for Grading and Staging the Histological Lesions Elizabeth. *Am J Gastroenterol* 1999;94(9). DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01377.x
27. Jürgens H, Haass W, Castañeda TR, Schürmann A, Koebrick C, Dombrowski F, et al. Consuming fructose-sweetened beverages increases body adiposity in mice. *Obes Res* 2005;13(7):1145-56. DOI: 10.1038/oby.2005.136
28. Kanarek RB, Orthen Gambill N. Differential effects of sucrose, fructose and glucose on carbohydrate induced obesity in rats. *J Nutr* 1982;112(8):1546-54. DOI: 10.1093/jn/112.8.1546.
29. Ng HY, Lee YT, Kuo WH, Huang PC, Lee WC, Lee CT. Alterations of renal epithelial glucose and uric acid transporters in fructose induced metabolic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(6):1822-31. DOI: 10.1159/000495814
30. Toop CR, Gentili S. Fructose Beverage Consumption Induces a Metabolic Syndrome Phenotype in the Rat : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(9):577. DOI: 10.3390/nu8090577
31. Andrade N, Marques C, Andrade S, Silva C, Rodrigues I, Guardão L, et al. Effect of chrysin on changes in intestinal environment and microbiome induced by fructose -feeding in rats. *Food Funct* 2019;10(8):4566-76. DOI: 10.1039/c9fo01142k
32. Aguilera-mendez A, Hernández-equihua MG, Rueda-rocha AC, Guajardo-lópez C, Serrato-ochoa D, Herrera LFR. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Nutr Res* 2018;57:86-96. DOI: 10.1016/j.nutres.2018.06.007
33. Castro MC, Francini F, Schinella G, Caldiz Cl, Zubiría MG, Gagliardino JJ, et al. Apocynin administration prevents the changes induced by a fructose-rich diet on rat liver metabolism and the antioxidant system. *Clin Sci* 2012;123(12):681-92. DOI: 10.1042/CS20110665
34. Francini F, Castro MC, Schinella G, García ME, Maiztegui B, Raschia MA, et al. Changes induced by a fructose-rich diet on hepatic metabolism and the antioxidant system. *Life Sci [Internet]* 2010;86(25-26):965-71. DOI: 10.3390/nu12113470
35. Giustarini D, Dalle Donne I, Tsikas D, Rossi R. Oxidative stress and human diseases: Origin, link, measurement, mechanisms, and biomarkers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2009;46(5-6):241-81. DOI: 10.3109/10408360903142326
36. Akram M, Hamid A. Mini review on fructose metabolism. *Obes Res Clin Pract* 2013;7(2):e89-94. DOI: 10.1016/j.orcp.2012.11.002
37. Leuthardt F. The metabolism of fructose. *Schweiz Med Wochenschr* 1960;90:487-91.
38. Van Den Berghe G. Metabolic Effects of Fructose in the Liver. *Curr Top Cell Regul* 1978;13(C):97-135. DOI: 10.1016/b978-0-12-152813-3.50008-2
39. Abd El-Haleim EA, Bahgat AK, Saleh S. Resveratrol and fenofibrate ameliorate fructose-induced nonalcoholic steatohepatitis by modulation of genes expression. *World J Gastroenterol* 2016;22(10):2931-48. DOI: 10.3748/wjg.v22.i10.2931
40. Ishimoto T, Lanappa MA, Le MPT, Garcia GE, Diggle CP, MacLean PS, et al. Opposing effects of fructokinase C and A isoforms on fructose-induced metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(11):4320-5. DOI: 10.1073/pnas.1119908109
41. Alwahsh SM, Xu M, Schultze FC, Wilting J, Mihm S, Raddatz D, et al. Combination of alcohol and fructose exacerbates metabolic imbalance in terms of hepatic damage, dyslipidemia, and insulin resistance in rats. *PLoS One* 2014;9(8):e104220. DOI 10.1371/journal.pone.0104220
42. Mayes PA. Intermediary metabolism of fructose. *Am J Clin Nutr* 1993;58(5 suppl):754S-65S. DOI: 10.1093/ajcn/58.5.754S
43. Miranda CA, Schönhölzer TE, Klöppel E, Sinzato YK, Volpato GT, Damasceno DC, et al. Repercussions of low fructose-drinking water in male rats. *An Acad Bras Cienc* 2019;91(1):1-10. DOI: 10.1590/0001-3765201920170705



# Nutrición Hospitalaria



## Artículo Especial

### Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante

*Controversy about the critical role of long-chain polyunsaturated fatty acids, arachidonic acid (ARA) and docosahexaenoic acid (DHA), during infancy*

Cristina Campoy<sup>1,2,3,4</sup>, Aida Maribel Chisaguano Tonato<sup>5</sup>, Andrea de la Garza Puentes<sup>6</sup>, Miguel Sáenz de Pipaón<sup>4,7</sup>, Elvira Verduci<sup>8,9</sup>, Berthold Koletzko<sup>10,11</sup>, Inés González Casanova<sup>12</sup>, Elvira Larqué<sup>13</sup>, Rodrigo Valenzuela<sup>14,15</sup>, José Manuel Moreno Villares<sup>4,16</sup> y Ángel Gil<sup>3,17,18,19,20</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Granada, España. <sup>2</sup>Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURÍSTIKOS. Universidad de Granada. Granada, España. <sup>3</sup>Instituto Biosanitario de Granada (Ibs-Granada). Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Granada, España. <sup>4</sup>Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Madrid, España. <sup>5</sup>Nutrición y Dietética. Escuela de Salud Pública. Universidad San Francisco de Quito. Quito, Ecuador. <sup>6</sup>Departamento de Nutrición, Ciencias de la Alimentación y Gastronomía. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona. Barcelona, España. <sup>7</sup>Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid, España. <sup>8</sup>Dipartimento di Pediatria. Ospedale dei Bambini Vittore Buzzi. Department of Health Sciences. Università di Milano. Milán, Italia. <sup>9</sup>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. Ginebra, Suiza. <sup>10</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München. Dr. von Haunersches Kinderspital. Klinikum der Universität München. Munich, Alemania. <sup>11</sup>Stiftung Kindergesundheit. Dr. von Haunersches Kinderspital. Klinikum der Universität München. Munich, Alemania. <sup>12</sup>Department of Applied Health Science. Indiana University Bloomington School of Public Health. Bloomington, Indiana. EE.UU. <sup>13</sup>Departamento de Fisiología Animal. Facultad de Biología. Universidad de Murcia. Murcia, España. <sup>14</sup>Departamento de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile. <sup>15</sup>Departamento de Ciencias de la Nutrición. Toronto University. Toronto, Canadá. <sup>16</sup>Departamento de Pediatría. Clínica Universidad de Navarra. Madrid, España. <sup>17</sup>Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España. <sup>18</sup>Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Granada. Granada, España. <sup>19</sup>CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y de la Nutrición (CIBEROBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid, España. <sup>20</sup>Fundación Iberoamericana de Nutrición (FINUT). Parque Tecnológico de Ciencias de la Salud. Armilla, Granada. España

### Resumen

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) son críticos para el crecimiento y desarrollo infantil, en particular los ácidos araquidónico (ARA, C20:4n-6) y docosahexaenoico (DHA, C22:6n-3). El ARA y el DHA son componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares y desempeñan importantes funciones en la división, diferenciación y señalización celular, siendo el DHA el ácido graso de la serie n-3 predominante en el cerebro y la retina en desarrollo. Durante el tercer trimestre de la gestación, los AGPI-CL aumentan de forma sustancial en la circulación fetal, observándose un proceso de "biomagnificación" en el cerebro fetal. Además, los AGPI-CL son precursores de los eicosanoïdes y metabolitos implicados en la modulación de la intensidad y duración de la respuesta inmunitaria.

La síntesis de AGPI-CL implica un complejo proceso de desaturación y elongación desde los precursores principales, el ácido linoleico (18:3 n-6) (LA) (serie n-6) y el ácido  $\alpha$ -linolénico (20:3 n-3) (LNA) (serie n-3), por los cuales compiten las enzimas desaturasas (FADS) y elongasas (ELOVL). Es importante indicar que en los primeros meses de vida, como consecuencia de la baja actividad enzimática, la síntesis de AGPI-CL a partir de LA y LNA es reducida, especialmente en los niños con variaciones en los genes que codifican las FADS y ELOVL involucradas en la síntesis de AGPI-CL y que, por tanto, son incapaces de cubrir por sí mismos sus necesidades de ARA y DHA. Los homocigotos para el haplotipo A de las FADS (97 % de la población latinoamericana) muestran niveles de ARA y DHA de tan solo un 43 % y un 24 %, respectivamente, inferiores a los de los individuos con haplotipo D (más frecuente en Europa, África y Asia).

Recibido: 20/05/2021 • Aceptado: 05/08/2021

Agradecimientos: este seminario ha sido financiado a través de la Fundación General de la Universidad de Granada, con soporte adicional del Centro de Excelencia de Investigación Pediátrica EURÍSTIKOS de la Universidad de Granada. Las siguientes empresas acordaron donar una cantidad que ayudara a cubrir los costes de esta reunión: DSM N.V., Mead-Johnson, Danone S.A. y Dairy Goat Co-operative.

Campoy C, Chisaguano Tonato AM, de la Garza Puentes A, Sáenz de Pipaón M, Verduci E, Koletzko B, González Casanova I, Larqué E, Valenzuela R, Moreno Villares JM, Gil Á. Controversia actual sobre el papel crítico de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, araquidónico (ARA) y docosahexaenoico (DHA), en el lactante. Nutr Hosp 2021;38(5):1101-1112

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03707>

©Copyright 2021 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

### Correspondencia:

Cristina Campoy. Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. de la Investigación, 11. 18016 Granada, España  
e-mail: ccampoy@ugr.es

La leche humana constituye la única fuente de LA, LNA, ARA y DHA para el recién nacido y el lactante hasta la introducción de la alimentación complementaria (AC). Los niños alimentados con fórmulas infantiles deben recibir las cantidades de LA, LNA, ARA y DHA suficientes para cubrir los requerimientos nutricionales. La nueva normativa de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (2016) indica que las fórmulas infantiles de inicio y continuación deben contener entre 20 y 50 mg de DHA/100 kcal (0,5-1 % del total de ácidos grasos: más elevado que en la leche humana y en la mayoría de fórmulas infantiles comercializadas) sin la necesidad de incluir también ARA. Esta nueva regulación, que está vigente desde febrero de 2020, ha despertado una gran controversia, al no existir evidencia científica acerca de su pertinencia y seguridad para los niños sanos. Por ello, diferentes grupos de expertos internacionales han revisado la investigación publicada acerca del ARA y el DHA, y discutido diferentes cuestiones emergentes a partir de esta nueva directiva Europea. El grupo de expertos, liderado desde la Universidad de Granada (España), recomienda la adición de ARA en concentraciones iguales o mayores que las de DHA, alcanzando al menos el contenido presente en la leche humana (0,3 % del total de ácidos grasos), aunque preferiblemente un 0,5 % y hasta alrededor del 0,64 % del total de AG, hasta que nuevos estudios confirmen la ingesta óptima de ARA y DHA durante las distintas etapas del desarrollo. Esta recomendación podría ser de especial importancia para los niños portadores del haplotipo A de las FADS.

**Palabras clave:**

DHA. ARA. Fórmula infantil. Leche humana.

**Abstract**

Long-chain polyunsaturated fatty acids (LC-PUFAs) are critical for infant growth and development, particularly arachidonic acid (ARA, C20:4n-6) and docosahexaenoic acid (DHA, C22:6n-3). ARA and DHA are components of cell membrane phospholipids and play an important role in cell division, differentiation, and signaling; and DHA is the n-3 fatty acid predominant in the developing brain and retina. During the third trimester of pregnancy, LC-PUFAs increase substantially in fetal circulation, and a "biomagnification" process in the fetal brain is observed. Moreover, LC-PUFAs are precursors of eicosanoids and metabolites, which modulate the intensity and duration of the immune response.

LC-PUFA synthesis implies complex desaturation and elongation processes on their principal precursors, linoleic acid (LA) (18:3 n-6) (series n-6) and α-linolenic acid (LNA) (20:3 n-3) (series n-3), where fatty acid desaturases (FADS) and elongases (ELOVL) are competing. It is important to notice that during the first months of life, as a consequence of low enzymatic activity, LC-PUFA synthesis from LA and LNA is reduced, especially in those infants carrying variations in the *FADS* and *ELOVL* genes, which are involved in LC-PUFA synthesis, and so they are unable to supply their own DHA and ARA needs. Homozygote infants for FADS haplotype A (97 % of the Latinoamerican population) show low levels of ARA (only 43 %) and DHA (only 24 %) when compared to those carrying haplotype D (more prevalent in Europe, Africa and Asia).

Human milk is the only source of LA, LNA, ARA, and DHA for the neonate and infant till complementary feeding (CF) is introduced. Infants fed with infant formulas must receive enough amounts of LA, LNA, ARA, and DHA to cover their nutritional requirements. The new guidelines by the European Food Safety Authority (EFSA) (2016) recommend that infant formulas and follow-on formulas must contain 20-50 mg of DHA/100 kcal (0.5-1 % of total fatty acids, which is higher than in human milk and the majority of infant formulas in the market), and it is not necessary to add ARA. This new regulation, which is already applicable since February 2020, has resulted in profound controversy because there is no scientific evidence about its appropriateness and safety for healthy children. Then, different international expert groups have revised the research already published about the effects of ARA and DHA addition to infant formulas, and discussed different emerging questions from this European directive. The expert group led from the University of Granada (Spain) recommends the addition of ARA in similar or higher concentrations than those of DHA, at least equal to those present in human milk (0.3 % of total fatty acids), although preferably 0.5 % and up to around 0.64 % of total fatty acids, since new studies confirm the optimal intake of ARA and DHA during the different developmental stages. This recommendation could be of particular importance for infants carrying the haplotype A of FADS.

**Keywords:**

DHA. ARA. Infant formula. Human milk.

**INTRODUCCIÓN**

En las últimas tres décadas ha aumentado de forma considerable el interés por conocer el papel de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPI-CL) n-3 y n-6 en el crecimiento y el desarrollo infantil (1-3). Las fórmulas infantiles han tratado de imitar el contenido y la funcionalidad de los AGPI-CL presentes en la leche materna; sin embargo, aún existe una brecha importante en el crecimiento y el desarrollo observados en los niños alimentados con fórmulas infantiles con respecto a los que reciben lactancia materna. En 2014, la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) estableció que la ingesta adecuada de ácido docosahexaenoico (DHA) desde el nacimiento hasta la edad de 24 meses debe ser de 100 mg de DHA/día (4), con recomendaciones menos explícitas para el ácido araquidónico (ARA); no obstante, ese mismo año, un grupo de expertos justificó la necesidad de los lactantes de recibir 140 mg de ARA/día para su correcto desarrollo (5). Posteriormente, en 2016, la Unión Europea (6) aprobó una nueva normativa indicando que las fórmulas infantiles de inicio y continuación deben contener 20-50 mg de DHA/100 kcal (0,5-1 % del total de ácidos grasos), concentraciones más altas que las presentes en la leche humana

y en la mayoría de las fórmulas infantiles comercializadas hasta el momento, sin ser necesario enriquecer también con ARA.

Esta nueva normativa entró en vigor en febrero de 2020 y ha despertado una gran controversia, pues hasta ahora no existe evidencia científica acerca de la pertinencia y seguridad de esta nueva recomendación para los niños sanos. Numerosos estudios han evaluado los efectos de la suplementación de las fórmulas infantiles con DHA en concentraciones que oscilan entre el 0,1 y el 0,5 % del total de ácidos grasos, junto con ARA, que en la mayoría de los casos se añadía en mayores concentraciones que el DHA. Tras estos estudios, las fórmulas comercializadas enriquecidas con estos ácidos grasos han alimentado a niños de muchos países en todo el mundo. En la actualidad, prácticamente todas las fórmulas infantiles comercializadas a nivel global están enriquecidas con ambos ácidos grasos, DHA y ARA; sin embargo, a raíz de esta nueva directiva, recientemente se ha introducido en el mercado europeo la primera fórmula con altas concentraciones de DHA y sin ARA.

En el caso de la población iberoamericana, este tema adquiere una importancia especial. La dieta de la población iberoamericana se ha occidentalizado notablemente en los últimos años, manteniendo un aporte descompensado de AGPI-CL que afecta también a niños, embarazadas y madres lactantes. A este hecho se añade

el efecto de la presencia mayoritaria de determinados haplotipos de las desaturasas de ácidos grasos (FADS). Se ha comprobado que, en varios países iberoamericanos, el 97 % de la población presenta el haplotipo A de las FADS, asociado a una baja tasa de formación tanto de DHA como de ARA (7).

Tras la publicación de la *European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation* en Am. J. Clin. Nutr. 2020 (8), liderada por el profesor Koletzko, un grupo de expertos de habla hispana ha participado en un seminario celebrado en Granada (España) para explorar y discutir los argumentos científicos existentes respecto a las diferentes opciones de enriquecimiento de las fórmulas infantiles con AGPI-CL y las indicaciones disponibles acerca de su seguridad e idoneidad, así como para evaluar el posible impacto de esta nueva regulación en los países iberoamericanos, que de forma habitual adoptan las recomendaciones europeas. Los expertos independientes han revisado la información disponible más importante y exponen en este manuscrito su opinión mediante conclusiones y recomendaciones claras dirigidas a los profesionales de la salud, las empresas de alimentación infantil y los organismos reguladores y legislativos de habla hispana.

## IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LOS ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) son hidrocarburos lineales de 18 a 24 átomos de carbono con varios dobles enlaces y una función carboxilo, derivados metabólicamente de los ácidos grasos

esenciales (AGE) linoleico (18:2n-6, LA) y  $\alpha$ -linolénico (18:3n-3, LNA), que el ser humano debe obtener a través de la dieta. Los AGPI-CL se pueden obtener directamente a partir de los alimentos, en particular, de la carne, el pescado y otros organismos marinos, siendo también posible la síntesis endógena a partir de los AGE. El principal derivado del LA es el ARA (20:4n-6) y los principales derivados del LNA son los ácidos eicosapentaenoico (20:5n-3, EPA) y DHA (22:6n-3). El LA y sus derivados de cadena larga constituyen los ácidos grasos denominados comúnmente “omega-6” (n-6) y los derivados del LNA se conocen como “omega-3” (n-3); se encuentran de forma primaria en los aceites vegetales (9,10).

La síntesis de AGPI-CL implica un complejo proceso de desaturación (incorporación de un doble enlace C-C) y elongación (alargamiento de la cadena) del LA o del LNA, donde participan las enzimas desaturasas (FADS) y elongasas (ELOV) (11). Los AGPI n-3 y n-6 compiten por las mismas enzimas de la vía de síntesis de los AGPI-CL (11,12). Las reacciones limitantes de la conversión de los AGE en AGPI-CL son las catalizadas por las  $\Delta$ -5- y  $\Delta$ -6-ácido graso-desaturasas (FADS), codificadas por los genes *FADS1* y *FADS2*, respectivamente, y por las elongasas, codificadas por los genes *ELOVL2, 4 y 5* (11-17) (Fig. 1). Si bien las FADS y las ELOV se expresan en numerosos tejidos (hígado, cerebro, testículo, endotelio vascular, músculo, linfocitos T, glándulas adrenales, riñón, placenta, etc.), es el hígado el órgano que realiza la mayor contribución de síntesis endógena de AGPI-CL al organismo (11). Respecto a los AGPI-CL, en particular en el caso de los n-3, es importante indicar que su síntesis a partir de precursores es relativamente baja en el recién nacido y el

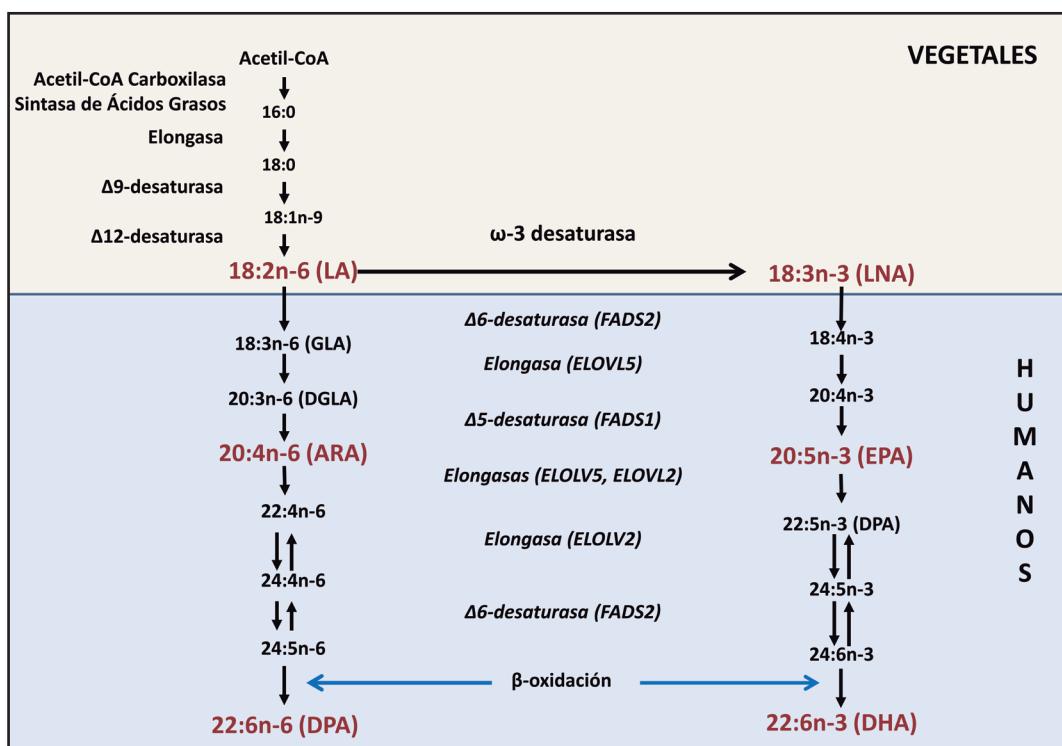


Figura 1.

lactante pequeño (no alcanza sus necesidades), consecuencia de la baja actividad de las enzimas implicadas, especialmente de las FADS (16).

Los AGPI-CL son críticos para el crecimiento y el desarrollo infantil; en particular, el ARA y el DHA son componentes de los fosfolípidos de las membranas celulares (importante papel en el desarrollo cerebral y de la retina, donde rápidamente se acumulan en los primeros años de vida) (18-20), y desempeñan funciones importantes en la división, diferenciación y señalización celular; actúan como moduladores directos de la expresión génica a través de algunos factores de transcripción, como los PPARs, dando lugar a cambios en el metabolismo (efectos antidiabético y antiaterosclerótico) (21), el crecimiento y la diferenciación celular (9-12,22). Los AGPI-CL también originan los llamados eicosanoïdes y docosanoïdes, moléculas de gran actividad biológica. Los eicosanoïdes son mediadores químicos intercelulares entre los que se encuentran las prostaglandinas, las prostaciclinas, los tromboxanos, los leucotrienos, las resolvinas y las lipoxinas (10,23). Estos metabolitos intervienen en la regulación de numerosos procesos fisiológicos y, por tanto, están implicados en muchas alteraciones patológicas; son moléculas señalizadoras que modulan la liberación de somatostatina, principal hormona que estimula la proliferación celular y el crecimiento; también estimulan el sistema inmunitario y el desarrollo y la función vasculares. Los eicosanoïdes de la serie 1 derivan del ácido dihomo-gamma-linolénico (20:3 n-6, DGLA); los de la serie 2 derivan del ARA y los de la serie 3 derivan del EPA. Las proporciones relativas de las diferentes series de eicosanoïdes en el organismo dependen del tipo de alimentación. La alimentación habitual en el mundo occidental, basada en vegetales y animales terrestres, lleva a la preponderancia de la serie 2, derivada del ARA. En cambio, la ingesta elevada de pescado origina un importante aumento de la serie 3, derivada del EPA. De manera general se puede decir que los eicosanoïdes de la serie 2 son muy activos, mientras que los de la serie 3 suelen tener menos actividad biológica. Además, se denominan docosanoïdes ciertos potentes mediadores lipídicos derivados del DHA que desempeñan un papel importante en la resolución de los procesos inflamatorios y en la protección neuronal, entre los que destacan las D-resolvinas, las protectinas y las maresinas (10,22), que van a jugar un papel crucial en la prevención y el tratamiento de determinadas enfermedades crónicas comunes que conducen a una morbimortalidad significativa.

A pesar del acuerdo generalizado sobre la importancia del ARA para el crecimiento y el desarrollo humano, al ser este un ácido graso que se obtiene a partir del LA (ampliamente consumido por la población), se tiende a subvalorar la importancia de la ingesta dietética de ARA preformado o de su correcta síntesis. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que la población tiene una baja ingesta de ARA (particularmente durante el embarazo y la primera infancia) y que la síntesis endógena de ARA a partir del LA no permite cubrir los requerimientos de ARA en el lactante y el niño pequeño (24). Por otra parte, se ha observado que la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) (vinculada directamente a la obesidad) genera una importante disminución de la síntesis de AGPI-CL (25), hecho que refuerza aun más la

relevancia del aporte de los AGPI-CL n-3 y n-6 preformados, especialmente en los recién nacidos y los lactantes, que presentan un metabolismo hepático parcialmente inmaduro. Diversos estudios han comprobado que una disponibilidad reducida de ARA puede generar problemas como alteraciones dermatológicas (dermatitis y piel escamosa) (26,27), úlceras y hemorragias, infertilidad y alteraciones del desarrollo cerebral (menor proliferación neuronal, atrofia de la corteza cerebral y del hipocampo). Por tanto, una menor disponibilidad de ARA, además de generar una reducción de los niveles de este ácido graso en las membranas celulares de diferentes tejidos, determina una reducción en la síntesis de eicosanoïdes (28).

## VARIACIONES EN LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE FADS Y SU ROL EN EL METABOLISMO DE LOS ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Las variaciones en las regiones genéticas *FADS* 1, 2 y 3, que codifican las desaturasas Δ-5 y Δ-6, responsables del metabolismo de los AGPI, pueden influir en las necesidades dietéticas de diversas poblaciones (29,30) y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta en el diseño de las políticas e intervenciones de salud pública.

Como se discutió anteriormente, las formas más abundantes de los AGPI en la dieta son el LA y el LNA. Ambos requieren pasar por una serie de elongaciones e insaturaciones para convertirse en sus formas activas: los ácidos grasos de cadena larga (31). Dado que la función metabólica de las desaturasas depende del genotipo *FADS*, y considerando las importantes funciones biológicas de los AGPI-CL que están relacionadas con la función reproductiva y la supervivencia temprana, la disponibilidad de AGPI en las diferentes regiones geográficas puede haber determinado la distribución genética actual a nivel global (7,32-34); en particular, las marcadas diferencias que se han observado entre las poblaciones del continente europeo y el americano (7).

Datos recientes muestran que existe coincidencia entre la disponibilidad histórica de fuentes dietéticas de AGPI n-6 o n-3 y la prevalencia de ciertas variaciones genéticas del genotipo *FADS* (32,34). Fumagalli y cols. encontraron evidencia de una selección positiva en varios sitios de los genes *FADS*, al parecer en relación con el clima frío y con la dieta alta en ácidos grasos n-3 de las poblaciones esquimales de Groenlandia (34). En cambio, Amorim y cols. argumentaron que la distribución de los polimorfismos de nucleótido simple del gen *FADS* en las poblaciones nativo-americanas (incluidas las de Latinoamérica), y sus marcadas diferencias con las poblaciones europeas, no son compatibles con un proceso de selección natural relacionado con la dieta y el clima, sino con un evento único que ocurrió en la época del cruce del estrecho de Bering (32).

Independientemente del origen de estas variaciones, lo que queda claro es que la distribución de polimorfismos de *FADS* varía significativamente en los diferentes continentes, y que estos genes tienen un rol importante que determina las necesidades dietéticas (35). En particular, alelos minoritarios (o con menor

prevalencia) del gen *FADS* en las poblaciones europeas que son mayoritarios (o con mayor prevalencia) en las poblaciones americanas se han relacionado con un metabolismo ineficiente de los ácidos grasos de la familia n-6 (35). En contraste, el estudio POSGRAD de México mostró que los hijos de las portadoras de alelos *FADS* mayoritarios en Europa (minoritarios en la población mexicana) se beneficiaron selectivamente de una intervención prenatal de suplementación con DHA (30), lo cual sugiere que este genotipo podría tener necesidades más grandes de AGPI n-3.

Los homocigotos para el haplotipo A (97 % de la población latinoamericana) muestran niveles de DHA del 24 % y de ARA del 43 %, inferiores a los presentes en los individuos con haplotipo D (más frecuente en Europa, África y Asia) (7). Por tanto, estos individuos tienen mayores requerimientos de AGPI-CL n-6 y n-3 en la dieta. Esta interacción gen-dieta, en combinación con un aporte descompensado de AGPI-CL n-6/n-3 a través de las fórmulas infantiles, puede tener efectos desconocidos a largo plazo sobre el crecimiento, el neurodesarrollo y el desarrollo del sistema inmune, con un potencial impacto particularmente importante entre la población infantil latinoamericana.

## TRANSFERENCIA MATERNO-FETAL DE ÁCIDOS GRASOS

El feto depende del aporte de nutrientes a través de la placenta. El feto puede sintetizar ácidos grasos saturados y monoinsaturados a partir de la glucosa por la vía *de novo*, pero los AGE han de transferirse desde la circulación materna. Los AGPI-CL se consideran ácidos grasos condicionalmente esenciales para el feto, ya que la placenta apenas tiene actividad FADS (36) y no los puede sintetizar; además, la síntesis de estos compuestos al nacer, aunque existe, es insuficiente para mantener concentraciones apropiadas durante la infancia (37). Además, durante la gestación se produce la "biomagnificación" de los AGPI-CL en la sangre fetal, de tal forma que los porcentajes de DHA y ARA en la sangre venosa del cordón son mayores que las de sus precursores, los ácidos grasos esenciales (LA y LNA), aun cuando en la sangre materna, la proporción de los precursores es mucho mayor que la de los AGPI-CL (38). Esto parece remarcar la gran importancia que deben tener los AGPI-CL para el feto y el hecho de que la placenta deba transferir selectivamente los AGPI-CL necesarios para mantener el rápido crecimiento del cerebro fetal durante el último trimestre de gestación (39). Estudios experimentales *in vivo* e *in vitro* señalan claramente que la placenta es capaz de transportar preferentemente AGPI-CL a la circulación fetal. Haggarty y cols. encontraron un transporte selectivo y preferencial de DHA (orden de preferencia: DHA > ARA > LNA > LA) en placas perfundidas (40), y resultados similares se han descrito usando cultivos celulares de trofoblastos. Además, estudios *in vivo* realizados en embarazadas, administrando ácidos grasos marcados con isótopos estables antes de una cesárea, confirman que el DHA lo capta la placenta preferentemente y lo transfiere selectivamente al feto por encima del resto de ácidos grasos administrados, incluidos los ácidos grasos saturados, monoinsaturados y esenciales (41,42).

No obstante, la transferencia de ARA, a diferencia de la de DHA, no se relaciona con el estado materno de este compuesto (43,44).

La transferencia placentaria de AGPI-CL se reduce en los embarazos con una función placentaria alterada, como ocurre en la diabetes gestacional (45) y en la obesidad materna (46). La placenta trata de contrarrestar la transferencia excesiva de grasa al feto en estos embarazos y, para ello, reduce la transferencia de compuestos esterificados entre los fosfolípidos, que es donde se encuentran los AGPI-CL (46). Niveles bajos de AGPI-CL en los hijos de madres con diabetes podrían ser en parte responsables de la peor puntuación de estos niños en los test de neurodesarrollo durante la infancia (47-49). En las madres diabéticas, la eficiencia de la suplementación con AGPI-CL durante el embarazo es baja, ya que la alteración placentaria dificulta la transferencia de estos compuestos al feto (50), y la alimentación de estos niños al nacer es crucial para proveer los AGPI-CL necesarios para su desarrollo. Además, la menor duración de la lactancia materna en las madres obesas, en comparación con las madres sanas con normopeso (51), enfatiza la importancia de una adecuada provisión de AGPI-CL con fórmulas infantiles en estos niños, lo que es actualmente un reto para la industria alimentaria.

## AGPI-CL EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL: IMPACTO SOBRE LA SALUD DEL NIÑO

Como se ha descrito previamente (52-56), los AGPI-CL, como el ARA y el DHA, tienen un papel importante en la salud a través de la regulación de innumerables procesos fisiológicos. De forma significativa, el ARA destaca por su participación en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central y periférico, el crecimiento somático, la regulación de la homeostasis vascular y la respuesta inmunitaria. El ARA se deposita particularmente en los fosfolípidos de las membranas celulares de diferentes tejidos y es el sustrato para la síntesis de eicosanoides (leucotrienos, tromboxanos y prostaciclinas, etc.). El ARA también actúa en el crecimiento de las células inmunitarias del timo durante el periodo postnatal temprano, periodo más importante para el desarrollo de la tolerancia y de las células T (Th1 y Th2) (56).

Puesto que la tasa de síntesis *de novo* de los AGPI-CL es limitada en el feto y el recién nacido, tanto los AGE (LA y LNA) como los AGPI-CL preformados (ARA, EPA y DHA) deben incorporarse a la dieta materna. Es bien conocido que, durante la vida fetal, alrededor de la mitad del ARA presente en el cerebro fetal deriva de la ingesta materna de LA y la otra mitad se sintetiza en la placenta (52).

La mayoría de los estudios realizados durante el embarazo y la lactancia se han centrado en el papel estructural de los AGPI-CL. Los AGPI-CL son esenciales para la síntesis de los fosfolípidos de las membranas celulares; además, los derivados de los fosfolípidos actúan como moléculas de señalización, siendo indispensables para el correcto funcionamiento celular. El ARA, el EPA y el DHA son específicamente esenciales para el correcto desarrollo cerebral (52). El desarrollo del cerebro humano se acelera notablemente durante el último trimestre de la gestación

y en los primeros meses de vida, con un aumento significativo del contenido de ARA y DHA. Aunque no hay consenso sobre los requerimientos diarios de ARA y DHA en este periodo, sí parece claro que el desequilibrio entre la ingesta materna de AGPI n-6 y n-3, más que el consumo específico de n-6 o n-3 *per se* durante el embarazo, puede comprometer negativamente el desarrollo de las estructuras fetales (53-55).

Algunos estudios aleatorizados con suplementación prenatal de DHA han demostrado efectos positivos sutiles sobre el neurodesarrollo y la conducta de los hijos; sin embargo, si esta asociación se mantiene o no más allá de los primeros 2 años de vida sigue siendo motivo de discusión (53-56). Numerosos estudios diseñados específicamente para demostrar los efectos de la suplementación prenatal con AGPI-CL n-3 y/o durante la lactancia, han mostrado datos consistentes de dosis-respuesta entre la ingesta materna de DHA y las concentraciones en los fosfolípidos del plasma, en los fosfolípidos de la membrana eritrocitaria (57) y en la leche materna, pero no han demostrado de forma robusta un efecto beneficioso sobre el neurodesarrollo de los niños. Así, en los estudios realizados por Helland y cols. (58-60) se confirmó que los niños cuyas madres habían recibido suplementos de DHA durante la gestación muestran un mayor coeficiente intelectual en el test de Kaufman-ABC a los 4 años de edad, en comparación con los nacidos de madres del grupo de control, aunque este efecto no se pudo comprobar en los mismos niños a los 7 años. No obstante, muchos de ellos han concluido que un índice ARA/DHA más alto durante la gestación y la lactancia se asocia a un mejor neurodesarrollo en los niños nacidos a término (61-64).

Además, Escolano y cols., en su estudio NUHEAL, tras la suplementación prenatal con aceite de pescado y/o 5-metil-tetrahidrofolato no observaron diferencias significativas entre los grupos ni a los 4 ni a los 5,5 años; sin embargo, los niños que habían presentado niveles más altos de DHA en el cordón umbilical mostraron mejores puntuaciones cognitivas a los 5,5 años (65). Además, los niños cuyas madres habían presentado mayores concentraciones de DHA en la fosfatidil-etanolamina de la membrana de los eritrocitos mostraron más probabilidades de presentar en el test de Kaufman-ABC puntuaciones de procesamiento mental por encima de la mediana a los 6,5 años (66). No obstante, no ha sido hasta los 8 y los 9,5 años cuando se han comprobado efectos significativos derivados de la suplementación prenatal sobre el desarrollo de la atención, medido mediante la EEG/ERP (electroencefalografía/potencial relacionado con el evento) (67), y los cambios de la estructura cerebral. Recientemente, Ogundipe y cols. (68), en un estudio de suplementación prenatal aleatorizado, han demostrado que los hijos varones de las mujeres suplementadas con DHA y ARA durante la gestación presentan al nacimiento un aumento de los volúmenes cerebral total, de la materia gris, del cuerpo calloso y cortical, comparados con el grupo del placebo.

Respecto al efecto de la suplementación prenatal sobre el crecimiento, hay evidencia de que la suplementación con AGPI-CL n-3 durante el embarazo determina aumentos discretos del tamaño de los recién nacidos a término, especialmente en las primiparas (69-72) e independientemente de si se trata de poblaciones de bajo o alto nivel socioeconómico. Algunos metaanálisis

han concluido que la suplementación prenatal con DHA determina un aumento pequeño pero significativo de la duración de la gestación ( $\approx$  2,5 días) y un incremento modesto del peso al nacimiento (+ 50 g), de la longitud del recién nacido (+ 0,48 cm) y del perímetrocefálico (+ 0,69 cm) (73). Otros estudios han llegado a la misma conclusión, sugiriendo que los leves aumentos del tamaño fetal observados se deben probablemente al aumento de la duración de la gestación. Por tanto, no se ha demostrado un efecto robusto del DHA sobre el crecimiento fetal (74). A pesar de la falta de resultados significativos en el primer año de vida sobre el crecimiento y la composición corporal en los hijos de madres lactantes suplementadas con AGPI-CL n-3, sí se ha observado un aumento del índice de masa corporal (IMC) a los 2,5 años que no se mantiene a los 7 y 13 años (75-78). Sin embargo, los niños de 13 años cuyas madres habían recibido aceite de pescado en la lactancia eran más bajos que los controles, aunque la diferencia de talla disminuyó tras ajustar los marcadores de pubertad (77). Esto indicaría que una ingesta precoz de AGPI-CL n-3 puede afectar el patrón de crecimiento, lo que concuerda con la asociación observada entre el DHA de la leche materna y el retraso del rebote adiposo y un menor rebote del IMC (78).

## IMPORTANCIA DEL EQUILIBRIO ARA/DHA EN LA LECHE HUMANA Y FÓRMULAS INFANTILES

La leche humana es el alimento ideal que proporciona una nutrición óptima para los recién nacidos a término sanos. Su composición lipídica compleja es crítica para el crecimiento infantil y constituye el *gold standard* para el desarrollo de fórmulas infantiles. El DHA y el ARA, principales AGPI-CL en la leche humana, son componentes fundamentales de las membranas celulares y juegan un papel importante en el crecimiento de las neuronas y la transmisión de señales. La suplementación con DHA y ARA en las fórmulas infantiles muestra efectos deseables sobre el desarrollo visual y cognitivo en la vida temprana y, además, se asocia a beneficios potenciales para la salud posterior (20,79,80). Otros datos clínicos revelan que la suplementación de DHA y ARA, en lugar de solo DHA, durante la infancia es importante para alcanzar un desarrollo óptimo (81,82).

Tras el nacimiento, la mitad del ARA en el cerebro humano llega preformado al lactante preformado a través de la leche materna y la otra mitad en forma de LA, por lo que, de forma fisiológica, la leche materna provee ARA preformado para el lactante. Se ha comprobado que la alimentación del recién nacido con las cantidades más altas de ARA determina un mayor impacto sobre el neurodesarrollo. Estudios científicos recientes han demostrado que la variación en la ingesta dietética de ARA y DHA durante los primeros meses de vida puede tener efectos a largo plazo en algunas funciones cognitivas durante la infancia, como el desarrollo del lenguaje, la velocidad de procesamiento o la función cognitiva (test de inteligencia y vocabulario). Cheatman y cols. (83) informaron de que la suplementación de las madres lactantes con aceite de pescado pudo tener efectos negativos sobre las

habilidades cognitivas de los hijos a largo plazo, sugiriendo la necesidad de alcanzar unos niveles óptimos de DHA, por encima o por debajo de los cuales podrían producirse efectos no deseados sobre el desarrollo cerebral. Estos resultados apoyan la idea de un efecto positivo asociado a los niveles óptimos de DHA y vuelven a incidir en la necesidad de un equilibrio adecuado entre el aporte de DHA y de ARA.

Los ácidos grasos DHA y ARA son importantes en la nutrición materna y del lactante a término, al haberse asociado a un desarrollo visual y cognitivo saludable. Para los recién nacidos a término sanos, los expertos respaldan por completo la lactancia materna como el modo de alimentación ideal para suministrar un nivel suficiente de AGPI, incluidos el DHA y el ARA. Si la lactancia materna no es factible, recomiendan el uso de una fórmula infantil que proporcione DHA en niveles del 0,3 % al 0,5 %, en peso, sobre el contenido de grasa total y con un nivel mínimo de ARA equivalente al contenido de DHA. La proporción o índice entre el DHA y el ARA en la fórmula afecta a los AGPI-CL n-6 en el cerebro y parece tener consecuencias funcionales (52).

Además, estudios recientes apuntan hacia nuevos efectos beneficiosos de los suplementos de DHA y ARA sobre la alergia, la presión arterial y el peso corporal en la infancia posterior. Las autoridades sanitarias de todo el mundo han establecido varias recomendaciones dietéticas para el DHA y el ARA. De hecho, el alimento natural ideal, la leche humana, proporciona DHA y ARA a niveles apropiados, lo que indica la importancia del DHA y el ARA en la fórmula infantil (4,6,84,85). Son necesarias más investigaciones para comprender mejor los beneficios para la salud de estos ácidos grasos, y los hallazgos científicos deben traducirse y aplicarse al desarrollo del beneficio dietético infantil. Sin embargo, la información disponible hasta el momento destaca la importancia de que ambos sean incluidos en las fórmulas infantiles.

### **INFLUENCIA DE LOS GENOTIPOS FADS EN EL ESTADO DE LOS ÁCIDOS GRASOS EN LOS NIÑOS CON FÓRMULAS SUPLEMENTADAS CON ARA Y DHA**

Los AGPI-CL en las fórmulas infantiles pretenden imitar el contenido y el impacto de su referente, la leche materna, la cual es naturalmente rica en estos compuestos (8). No obstante, todavía existe una brecha en cuanto a los niveles de ARA y DHA entre los lactantes alimentados con fórmulas infantiles y los que reciben lactancia materna, resaltando la necesidad de perfeccionar las fórmulas. Entre otros factores, los polimorfismos del gen *FADS* pueden afectar a los niveles de estos ácidos grasos en el plasma y los tejidos, particularmente mostrando un mayor efecto sobre el ARA (86). Tomando en cuenta que la leche materna es fuente de estos compuestos, y que la lactancia materna podría proteger de los efectos de los polimorfismos de *FADS* sobre los niveles de ARA y DHA (87), los lactantes alimentados con fórmulas infantiles se convierten en un grupo de interés por recibir un aporte externo de estos AGPI-CL, especialmente el ARA, que refleja una mayor variación producida por el genotipo *FADS* (88-90).

Dado el efecto de estos polimorfismos, recientemente se observó que los lactantes portadores del genotipo con alelos minoritarios siguen presentando una desventaja en los niveles de DHA y, sobre todo, de ARA tras recibir una misma fórmula infantil suplementada, en comparación con los lactantes que poseen el genotipo de alelos mayoritarios de *FADS* (87). Por tanto, en presencia de los polimorfismos de *FADS*, los lactantes pueden requerir una distinta o mayor suplementación de ARA y DHA preformados para compensar esta influencia genética y mantener unas concentraciones adecuadas de AGPI-CL (82). Esta evidencia sugiere que el genotipo de *FADS* con alelos minoritarios es un factor de vulnerabilidad para los lactantes alimentados con fórmulas infantiles, ya que estos presentan niveles de ARA y DHA siempre más bajos que los lactantes alimentados con leche materna. Por tanto, considerar el genotipo de *FADS*, la dosis y el balance de la suplementación entre ARA y DHA, entre otros, podría contribuir a refinrar las fórmulas infantiles, optimizar los niveles de AGPI-CL en los lactantes alimentados con fórmulas infantiles ( $\approx$  60 % de los niños < 6 meses) (91) y, con ello, promover una salud óptima de las futuras generaciones.

### **AGPI-CL, INFLAMACIÓN Y ENFERMEDADES ALÉRGICAS EN LA INFANCIA**

El periodo postnatal representa una etapa crítica donde el individuo adquiere muchas de sus funciones inmunitarias, siendo los AGPI-CL, y especialmente el ARA, como ya se ha mencionado, elementos clave que participan activamente en la regulación de dichas funciones (24,55,87). Las enfermedades alérgicas son trastornos inflamatorios donde el sistema inmunitario, en presencia de alérgenos, responde activando las células Th<sub>2</sub> y promoviendo que los linfocitos B liberen anticuerpos IgE, que a su vez inician y regulan la liberación de mediadores bioactivos de los mastocitos y basófilos, dando como resultado los síntomas físicos característicos de cada enfermedad (92,93). Los AGPI-CL son los precursores de la formación de estos mediadores (eicosanoides) implicados en la modulación de la intensidad y duración de la respuesta inmunitaria. La naturaleza compleja del papel de los eicosanoides en la enfermedad alérgica se muestra por la posible acción bilateral de estos mediadores; así, la prostaglandina E2 (PGE2), derivada del ARA, inhibe la producción de leucotrienos proinflamatorios (LT4) y activa la producción de la lipoxina A4, que es antiinflamatoria. Asimismo, derivados de EPA y DHA actúan en la reducción de la actividad inflamatoria, tal como se ha demostrado en casos de dermatitis atópica y alergias alimentarias en niños pequeños (94-100). Para mantener el equilibrio en la producción de los mediadores, el lactante satisface los requerimientos de AGPI-CL con la leche materna (% ARA > % DHA); sin embargo, en los lactantes no amamantados, la ingesta de una fórmula suplementada con ARA y DHA, en comparación con una fórmula estándar, confiere un beneficio inmunológico al infante (52,101), tomando en cuenta que, al nacer, las células T tienen una capacidad más baja que las de los adultos para responder a los desafíos del sistema inmunitario, como ocurre en la enfermedad alérgica.

Además, tal y como se ha indicado anteriormente, la síntesis endógena de AGPI-CL es limitada en el recién nacido ya que la actividad enzimática necesaria para esta síntesis *de novo* no está desarrollada (78,102); esta va a ser especialmente deficitaria en el caso las alteraciones genéticas de las desaturasas Δ-5 y Δ-6 y de las elongasas E2 y E5. Se ha demostrado que los niños con eczema atópico a los 4 años de edad tienen una baja expresión de los genes *FADS2* y *ELOVL5*, lo que podría limitar la síntesis de ARA (103), ratificando la importancia del aporte de estos ácidos grasos preformados a los lactantes.

## **EFFECTOS DE LOS SUPLEMENTOS BALANCEADOS DE ARA Y DHA EN LOS PREMATUROS**

Ya se ha discutido la importancia de los AGPI-CL (ARA y DHA) en la salud infantil y el desarrollo neurológico (104), así como la transferencia placentaria selectiva de estos AGPI-CL durante el tercer trimestre de embarazo, lo que aumenta sustancialmente sus niveles en la circulación fetal (105). Los recién nacidos prematuros tienen riesgo de insuficiencia de DHA y niveles más bajos de DHA en sangre al nacer, en comparación con los recién nacidos a término. El balance de AGPI-CL n-3 y n-6 es importante.

El DHA y el ARA disminuyen en los recién nacidos prematuros dentro de las primeras semanas postnatales y están asociados a morbilidades neonatales, incluida la displasia broncopulmonar (106). El DHA se ha asociado a una regulación negativa de las respuestas inflamatorias, mientras que el ARA se ha visto implicado en el crecimiento y el desarrollo (107). Los mediadores intercelulares como las resolvinas se generan a partir de los ácidos grasos n-3 e inducen la resolución de la inflamación. Los cambios histológicos y bioquímicos observados en la lesión pulmonar inducida por la hiperoxia en un modelo murino neonatal se pueden revertir mediante la adición de los metabolitos de DHA y ARA resolvina D1 (RvD1) y lipoxina A4 (LXA4), respectivamente (108). Estos hallazgos respaldan el papel mecanicista de los metabolitos terminales derivados de los AGPI-CL, mejorando las vías específicas implicadas en el desarrollo de la enfermedad pulmonar grave en los recién nacidos prematuros. Además, estos resultados pueden explicar la asociación de los bajos niveles sistémicos de DHA con un mayor riesgo de displasia broncopulmonar, observado en estudios clínicos (107). La deficiencia de DHA y ARA observada en el período postnatal temprano en el recién nacido prematuro también conduciría potencialmente a una menor disponibilidad de RvD1 y LXA4. Por lo tanto, la mejora del estado del DHA y el ARA durante el período postnatal temprano en los prematuros puede representar una potencial estrategia terapéutica para prevenir el desarrollo de una displasia broncopulmonar.

Se estima que la administración de ARA para favorecer una acumulación fetal óptima es de 212 mg/kg/d. El ARA aumenta rápidamente en el cerebro al final de la gestación y en el primer año de vida. El ARA es el ácido graso predominante en el cerebro y la retina en desarrollo hasta aproximadamente las 37 y 32 semanas de gestación, respectivamente. Por lo tanto, el ARA es

probablemente crítico para el desarrollo biológico y la función de estos órganos. Similar al DHA, el ARA desempeña papeles importantes en la división celular, la diferenciación y la señalización celular. Además, un concentración de ARA adecuada es importante para el crecimiento infantil. El equilibrio entre ARA y DHA podría contribuir al depósito de AGPI-CL en el cerebro en crecimiento (109).

Las recomendaciones actuales incluyen un aporte de alrededor del 0,3 % de la grasa dietética total como AGPI-CL, recomendación que refleja la composición de la leche materna. Sin embargo, este enfoque podría ser inadecuado cuando se aplica a bebés prematuros. El contenido absoluto y el suministro de estos ácidos grasos siguen siendo inferiores a lo que sería necesario para mantener las tasas de crecimiento fetal en estas edades gestacionales.

## **CONTENIDO DE AGPI-CL EN LA ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA EN LOS PAÍSES DESARROLLADOS**

La EFSA ha señalado recientemente que las necesidades de DHA en los 2 primeros años de vida son de 100 mg/día, y las de ARA de 140 mg/día en los primeros 6 meses de vida (85). Esas estimaciones derivan, entre otros, de los estudios clásicos de la Dra. Manuela Martínez sobre la incorporación de ambos AGPI-CL al cerebro durante el período fetal y los primeros años de vida (19).

Como se ha discutido anteriormente, en el período postnatal inmediato esos requerimientos se ven cubiertos por el contenido en estos ácidos grasos de la leche humana o, en su defecto, de las fórmulas infantiles. Hay que recordar que los AGPI-CL proceden tanto de la dieta como de su transformación a partir de sus precursores. Sin embargo, en la medida en que el lactante no reciba leche materna o lo haga en menor cantidad según aumenta la cantidad de la alimentación complementaria, el cumplimiento de esos objetivos puede verse comprometido, en especial si se retrasa su inicio o se eliminan las fuentes alimentarias de ácidos grasos esenciales.

Existen pocos datos sobre el consumo de AGPI-CL en los lactantes menores de 6 meses que no reciben leche materna y aun son más escasos los datos sobre la ingesta en los lactantes mayores de 6 meses. En la revisión de Forsyth y cols. se recogen datos de 134 países de rentas medias y bajas, y se comprobó que las ingestas en ARA y DHA están por debajo de las ingestas adecuadas (AI); las ingestas medias publicadas se encuentran entre 17 y 90 mg/día para el ARA y entre 10 y 110 mg/día para el caso del DHA (110). El problema es todavía más acuciente en los países de rentas más bajas (24) y se desconoce la repercusión de las ingestas inferiores a las recomendaciones. Por tanto, resulta de interés recomendar el mantenimiento de la lactancia materna por encima de los 6 meses, o el uso de fórmulas de continuación con cantidades similares de DHA y ARA a las de la leche humana, con independencia del tipo de alimentación complementaria (98,111).

## AVANCES EN LA ADICIÓN DE AGPI-CL A LAS FÓRMULAS INFANTILES: RECOMENDACIONES ACTUALES, NORMATIVA Y ESTÁNDARES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la alimentación exclusiva con leche materna hasta los primeros seis meses de vida manteniendo la alimentación parcial con leche materna hasta los 24 meses de vida mientras se va introduciendo la alimentación complementaria (112). Con un contenido medio del 0,32 % de DHA y 0,47 % de ARA, la leche materna supone la fuente de alimento ideal para los bebés (113). En aquellos casos en los que la lactancia materna no se establece con éxito, las fórmulas infantiles representan un sustituto adecuado ya que cubren los requerimientos nutricionales esenciales para un adecuado crecimiento y desarrollo. Entre estos nutrientes se incluyen los ácidos grasos esenciales LA y LNA, cuya adición es exigida por las principales agencias reguladoras (114,115). Aunque hasta 2016 las agencias reguladoras recomendaban, pero no exigían, la adición de otros AGPI-CL, como el DHA y el ARA, numerosos paneles de expertos han recomendado durante años la inclusión de DHA y ARA en la formulación infantil con el objetivo de mimetizar todo lo posible la composición de la leche humana. Tanto el *Codex Alimentarius* como la Unión Europea recomiendan que, en caso de que el DHA se añada a la fórmula infantil, deberá añadirse la cantidad equivalente de ARA, mientras que la cantidad de EPA añadida no debe superar la cantidad de DHA adicionada y el contenido de DHA no debe exceder del 0,5 % del contenido total de ácidos grasos (115,116).

La Autoridad Europea para la Seguridad de los Alimentos ha determinado que la ingesta diaria adecuada de AGPI-CL entre el nacimiento y los seis meses de vida debería ser de 100 mg de DHA y 140 mg de ARA (85). Sin embargo, la opinión más reciente de esta misma autoridad recomienda que las todas las fórmulas infantiles contengan 20-50 mg de DHA/100 kcal, sin la necesidad de aportar nada de ARA (4). Esta recomendación supondría que una fórmula cuyo contenido medio de grasa sea de 5,2 g por 100 kcal, tendría un contenido del 0,38-0,96 % de DHA, cantidad muy superior al 0,2-0,3 % de DHA presente en la leche humana y en la mayoría de las fórmulas enriquecidas comercializadas actualmente en Europa (117).

La composición de la leche materna se ha usado a menudo como referencia para establecer los requerimientos esenciales de determinados nutrientes. Yuhas y cols. establecieron la composición de ácidos grasos de la leche madura. El contenido medio de DHA es del 0,3 % y varía del 0,17 % al 0,99 %, estando esta variabilidad asociada al consumo de pescado, mientras que el contenido de ARA se situó entre el 0,36 % y el 0,49 %, no observándose asociación con la ingesta dietética (118). Además, el contenido de ARA resultó ser mayor que el de DHA en la mayoría de los países estudiados. Teniendo en cuenta esto, aquellas fórmulas que intenten imitar la composición de la leche materna deberían incorporar ARA en cantidades iguales o incluso superiores a las de DHA (101).

Mientras que el efecto de las fórmulas enriquecidas con DHA y ARA se ha estudiado ampliamente, no ocurre lo mismo con las

fórmulas con un alto contenido en DHA sin aporte adicional de ARA, por lo que su lanzamiento al mercado debería esperar a disponer de suficientes datos preclínicos y clínicos que avalen su idoneidad y seguridad.

## EVALUACIÓN Y RIESGOS DE LAS FÓRMULAS INFANTILES Y ALIMENTOS PARA NIÑOS: COMPOSICIÓN, SEGURIDAD E IDONEIDAD

Entre las obligaciones de los pediatras con respecto a la alimentación infantil está velar por “mantener y mejorar la alta calidad de las fórmulas infantiles” para aquellos niños que no reciben leche materna. Esta obligación se concreta en conocer la legislación aplicable a las fórmulas para lactantes y los preparados de continuación, en el análisis crítico de los avances de la formulación y, en la medida de lo posible, en la participación en el diseño y la validación de las mejoras en las mismas (119).

Las fórmulas para lactantes son los únicos alimentos procesados que durante un periodo de tiempo —los primeros meses de la vida— pueden constituir la única forma de cubrir todos los requerimientos nutricionales hasta la introducción de la alimentación complementaria. Es por este motivo que su composición debe avalarse con datos científicos rigurosos y aceptados por la comunidad científica. Las regulaciones y las normas para las fórmulas infantiles y para otros alimentos para lactantes tienen como objetivo garantizar altos estándares de seguridad, mucho más rigurosos que los de la regulación de cualquier otro tipo de alimento. La EFSA vela porque en la composición de estos preparados estén incluidos todos los nutrientes esenciales para esa edad. Para garantizar la innovación y el desarrollo con la incorporación de nuevos nutrientes que no estén contemplados específicamente en la regulación específica, la EFSA requiere que se trate de ingredientes adecuados para lactantes y que este hecho esté avalado por los estudios pertinentes. También vela por la seguridad de las fuentes a partir de las que se elaboran estos productos, con regulaciones muy estrictas, por ejemplo, sobre el contenido en residuos de pesticidas. Tanto el Instituto de Medicina norteamericano como algunas sociedades científicas han señalado los pasos necesarios para la evaluación de los nuevos ingredientes (120,121).

Por su importancia en la alimentación de los lactantes, no está permitido el uso de declaraciones nutricionales o de beneficios para la salud. En esta misma línea, y para evitar la comparación con la lactancia materna, se establecen claras líneas sobre el etiquetado, la publicidad y las prácticas comerciales de estos preparados.

La introducción de nuevos ingredientes debe ir precedida por una revisión sistemática del conocimiento disponible. Los consumidores y el personal sanitario esperan que cada nuevo componente haya sido escrupulosamente testado antes de su aplicación en la clínica. De la industria alimentaria se espera el uso de los ingredientes más seguros y adecuados que cumplan los más altos estándares de pureza, siempre dentro del marco regulatorio (122).

## RECOMENDACIONES

El grupo de expertos liderado desde España recomienda la adición de ARA a las fórmulas para lactantes en concentraciones iguales o mayores a las de DHA, alcanzando al menos el contenido presente en la leche humana (0,3 % del total de AG), aunque preferiblemente un 0,5 % y hasta un máximo de alrededor del 0,64 % del total de AG, hasta que nuevos estudios confirmen la ingesta óptima de DHA y ARA durante las distintas etapas del desarrollo.

La interacción gen-dieta de la nueva recomendación de la EFSA para las fórmulas infantiles, que conlleva un aporte descompensado de AGPI-CL de las series n-6 y n-3, puede tener efectos desconocidos a largo plazo sobre el crecimiento, el neurodesarrollo y el desarrollo del sistema inmunitario de los niños sanos, especialmente en aquellos portadores del haplotipo A del gen *FADS*.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abedi E, Sahari MA. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. *Food Sci Nutr* 2012;2(5):443-63. DOI: 10.1002/fsn3.121
2. Li D. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and non-communicable diseases: meta-analysis based systematic review. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(1):10-5.
3. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA: health benefits throughout life. *Adv Nutr* 2012;3(1):1-7. DOI: 10.3945/an.111.000893
4. European Food Safety Authority: EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA): Scientific opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae. *EFSA J* 2014;12:3760. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3760
5. Koletzko B, Boey CC, Campoy C, Carlson SE, Chang N, Guillermo-Tuazon MA, et al. Current information and Asian perspectives on long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation, and infancy: systematic review and practice recommendations from an early nutrition academy workshop. *Ann Nutr Metab* 2014;65(1):49-80. DOI: 10.1159/000365767
6. European Commission: Commission Delegated Regulation (EU) 2016/127 of 25 September 2015 supplementing Regulation (EU) No 609/2013 of the European Parliament and of the Council as regards the specific compositional and information requirements for infant formula and follow-on formula and as regards requirements on information relating to infant and young child feeding. *Official Journal of the European Union* 2016:L25:1-29.
7. Ameur A, Enroth S, Johansson A, Zaboli G, Igli W, Johansson AC, et al. Genetic adaptation of fatty-acid metabolism: a human-specific haplotype increasing the biosynthesis of long-chain omega-3 and omega-6 fatty acids. *Am J Hum Genet* 2012;90(5):809-20. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.03.014
8. Koletzko B, Bergmann K, Brenna JT, Calder PC, Campoy C, Clandinin MT, et al. Should formula for infants provide arachidonic acid along with DHA? A position paper of the European Academy of Paediatrics and the Child Health Foundation. *Am J Clin Nutr* 2020;111(1):10-6.
9. Sánchez-Pozo A, Gil Hernández A. Metabolismo lipídico tisular. En: Tratado de Nutrición, Tomo I. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 2017. p. 131-54.
10. Gil Hernández A, Sánchez de Medina F. Comunicación intercelular: hormonas, eicosanoídes, docosanoídes y citoquinas. Metabolismo lipídico. En: Tratado de Nutrición, Tomo II. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 2017. p. 51-100.
11. Aguilera CM, Rupérez Cano A, Ruiz Ojeda FJ. Regulación de la expresión génica mediada por lípidos. Tomo II. Editorial Médica Panamericana, Madrid; 2017. p. 261-80.
12. Rincón-Cervera MA, Valenzuela R, Hernández-Rodas MC, Barrera C, Espinosa A, Marambio M, et al. Vegetable oils rich in alpha linolenic acid increment hepatic n-3 LCPUFA, modulating the fatty acid metabolism and antioxidant response in rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016;111:25-35. DOI: 10.1016/j.plefa.2016.02.002
13. Guillou H, Zadravec D, Martin PG, Jacobsson A. The key roles of elongases and desaturases in mammalian fatty acid metabolism: Insights from transgenic mice. *Prog Lipid Res* 2010;49(2):186-99. DOI: 10.1016/j.plipres.2009.12.002
14. Lee JM, Lee H, Kang S, Park WJ. Fatty Acid Desaturases, Polyunsaturated Fatty Acid Regulation, and Biotechnological Advances. *Nutrients* 2016;8(1):23. DOI: 10.3390/nu8010023
15. Marquardt A, Stohr H, White K, Weber BH. cDNA cloning, genomic structure, and chromosomal localization of three members of the human fatty acid desaturase family. *Genomics* 2000;66(2):175-83. DOI: 10.1006/geno.2000.6196
16. Park HG, Park WJ, Kothapalli KS, Brenna JT. The fatty acid desaturase 2 (FADS2) gene product catalyzes Delta-4 desaturation to yield n-3 docosahexaenoic acid and n-6 docosapentaenoic acid in human cells. *FASEB J* 2015;29(9):3911-9. DOI: 10.1096/fj.15-271783
17. Zhang JY, Kothapalli KS, Brenna JT. Desaturase and elongase-limiting endogenous long-chain polyunsaturated fatty acid biosynthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19(2):103-10. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000254
18. Bazinet RP, Laye S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(12):771-85. DOI: 10.1038/nrn3820
19. Martínez M. Tissue levels of polyunsaturated fatty acids during early human development. *J Pediatr* 1992;120(4 Pt 2):S129-38. DOI: 10.1016/S0022-3476(05)81247-8
20. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH. Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics* 2012;129(6):1141-9. DOI: 10.1542/peds.2011-2127
21. Georgiadi A, Kersten S. Mechanisms of gene regulation by fatty acids. *Adv Nutr* 2012;3(2):127-34. DOI: 10.3945/an.111.001602
22. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *J PEN J Parenter Enteral Nutr* 2015;39(1 Suppl):18S-32S. DOI: 10.1177/0148607115595980
23. Buckley CD, Gilroy DW, Serhan CN. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* 2014;40(3):315-27. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.02.009
24. Hadley KB, Ryan AS, Forsyth S, Gautier S, Salem N, Jr. The Essentiality of Arachidonic Acid in Infant Development. *Nutrients* 2016;8(4):216. DOI: 10.3390/nu8040216
25. Araya J, Rodrigo R, Pettinelli P, Araya AV, Poniachik J, Videla LA. Decreased liver fatty acid delta-6 and delta-5 desaturase activity in obese patients. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(7):1460-3. DOI: 10.1038/oby.2009.379
26. Birch EE, Khoury JC, Berseth CL, Castaneda YS, Couch JM, Bean J, et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr* 2010;156(6):902-6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.01.002
27. Fujii M, Nakashima H, Tomozawa J, Shimazaki Y, Ohyanagi C, Kawaguchi N, et al. Deficiency of n-6 polyunsaturated fatty acids is mainly responsible for atopic dermatitis-like pruritic skin inflammation in special diet-fed hairless mice. *Exp Dermatol* 2013;22(4):272-7. DOI: 10.1111/exd.12120
28. Ling QL, Akasaki H, Chen C, Haile CN, Winoske K, Ruan KH. The Protective Effects of Up-Regulating Prostacyclin Biosynthesis on Neuron Survival in Hippocampus. *J Neuroimmune Pharmacol* 2020;15(2):292-308. DOI: 10.1007/s11481-019-09896-5
29. Glaser C, Lattka E, Rzezhak P, Steer C, Koletzko B. Genetic variation in polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential relevance for human development and health. *Matern Child Nutr* 2011;7(Suppl 2):27-40. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00319.x
30. González-Casanova I, Rzezhak P, Stein AD, García FR, Rivera Dommarco JA, Barraza-Villarreal A, et al. Maternal single nucleotide polymorphisms in the fatty acid desaturase 1 and 2 coding regions modify the impact of prenatal supplementation with DHA on birth weight. *Am J Clin Nutr* 2016;103(4):1171-8. DOI: 10.3945/ajcn.115.121244
31. Gibson RA, Muhlhäusler B, Makrides M. Conversion of linoleic acid and alpha-linolenic acid to long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs), with a focus on pregnancy, lactation and the first 2 years of life. *Matern Child Nutr* 2011;7(Suppl 2):17-26. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2011.00299.x
32. Amorim CE, Nunes K, Meyer D, Comas D, Bortolini MC, Salzano FM, et al. Genetic signature of natural selection in first Americans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(9):2195-9. DOI: 10.1073/pnas.1620541114
33. Demmelmair H, Koletzko B. Importance of fatty acids in the perinatal period. *World Rev Nutr Diet* 2015;112:31-47. DOI: 10.1159/000365427
34. Fumagalli M, Moltke I, Grarup N, Racimo F, Bjerregaard P, Jorgensen ME, et al. Greenlandic Inuit show genetic signatures of diet and climate adaptation. *Science* 2015;349(6254):1343-7. DOI: 10.1126/science.aab2319
35. Koletzko B, Demmelmair H, Schaeffer L, Illig T, Heinrich J. Genetically determined variation in polyunsaturated fatty acid metabolism may result

- in different dietary requirements. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program* 2008;62:35-44. DOI: 10.1159/000146246
36. Chambaz J, Ravel D, Manier MC, Pepin D, Mulliez N, Bereziat G. Essential fatty acids interconversion in the human fetal liver. *Biol Neonate* 1985;47(3):136-40. DOI: 10.1159/000242104
  37. Szitanyi P, Koletzko B, Mydlilova A, Demmelmair H. Metabolism of 13C-labeled linoleic acid in newborn infants during the first week of life. *Pediatr Res* 1999;45(5 Pt 1):669-73. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00010
  38. Bergthaus TM, Demmelmair H, Koletzko B. Fatty acid composition of lipid classes in maternal and cord plasma at birth. *Eur J Pediatr* 1998;157(9):763-8. DOI: 10.1007/s004310050931
  39. Crawford MA, Hassam AG, Williams G. Essential fatty acids and fetal brain growth. *Lancet* 1976;1(7957):452-3. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)91476-8
  40. Haggarty P, Page K, Abramovich DR, Ashton J, Brown D. Long-chain polyunsaturated fatty acid transport across the perfused human placenta. *Placenta* 1997;18(8):635-42. DOI: 10.1016/S0143-4004(97)90004-7
  41. Gil-Sánchez A, Larqué E, Demmelmair H, Acien MI, Faber FL, Parrilla JJ, et al. Maternal-fetal in vivo transfer of [<sup>13</sup>C]docosahexaenoic and other fatty acids across the human placenta 12 h after maternal oral intake. *Am J Clin Nutr* 2010;92(1):115-22. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29589
  42. Gil-Sánchez A, Koletzko B, Larqué E. Current understanding of placental fatty acid transport. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15(3):265-72. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283523b6e
  43. Al MD, van Houwelingen AC, Hornstra G. Long-chain polyunsaturated fatty acids, pregnancy, and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 2000;71(1 Suppl):28S-91S. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.285s
  44. Otto SJ, Houwelingen AC, Antal M, Manninen A, Godfrey K, Lopez-Jaramillo P, et al. Maternal and neonatal essential fatty acid status in phospholipids: an international comparative study. *Eur J Clin Nutr* 1997;51(4):232-42. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1600390
  45. Pagán A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Gil-Sánchez A, Parrilla JJ, Demmelmair H, et al. Materno-fetal transfer of docosahexaenoic acid is impaired by gestational diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2013;305(7):E826-E833. DOI: 10.1152/ajpendo.00291.2013
  46. Gámez A, Prieto-Sánchez MT, Blanco-Carnero JE, Ruiz-Palacios M, Nieto A, van HD, et al. Altered materno-fetal transfer of 13C-polyunsaturated fatty acids in obese pregnant women. *Clin Nutr* 2020;39(4):1101-7. DOI: 10.1016/j.clnu.2019.04.014
  47. Ornoy A, Ratzon N, Greenbaum C, Wolf A, Dulitzky M. School-age children born to diabetic mothers and to mothers with gestational diabetes exhibit a high rate of inattention and fine and gross motor impairment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14(Suppl 1):681-9. DOI: 10.1515/JPEM.2001.14.S1.681
  48. Rizzo T, Metzger BE, Burns WJ, Burns K. Correlations between antepartum maternal metabolism and intelligence of offspring. *N Engl J Med* 1991;325(13):911-6. DOI: 10.1056/NEJM199109263251303
  49. Zornosa-Moreno M, Fuentes-Hernández S, Carrivón V, Alcántara-López MV, Madrid JA, López-Soler C, et al. Is low docosahexaenoic acid associated with disturbed rhythms and neurodevelopment in offspring of diabetic mothers? *Eur J Clin Nutr* 2014;68(8):931-7. DOI: 10.1038/ejcn.2014.104
  50. Min Y, Djahanbakhch O, Hutchinson J, Eram S, Bhullar AS, Namugere I, et al. Efficacy of docosahexaenoic acid-enriched formula to enhance maternal and fetal blood docosahexaenoic acid levels: Randomized double-blinded placebo-controlled trial of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Clin Nutr* 2016;35(3):608-14. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.05.020
  51. García AH, Voortman T, Baena CP, Chowdhury R, Mukta T, Jaspers L, et al. Maternal weight status, diet, and supplement use as determinants of breastfeeding and complementary feeding: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev* 2016;74(8):490-516. DOI: 10.1093/nutrit/nuw016
  52. Brenna JT. Arachidonic acid needed in infant formula when docosahexaenoic acid is present. *Nutr Rev* 2016;74(5):329-36. DOI: 10.1093/nutrit/nuw007
  53. Dunstan JA, Simmer K, Dixon G, Prescott SL. Cognitive assessment of children at age 2(1/2) years after maternal fish oil supplementation in pregnancy: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(1):F45-F50. DOI: 10.1136/adc.2006.099085
  54. Makrides M. Outcomes for mothers and their babies: do n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and seafoods make a difference? *J Am Diet Assoc* 2008;108(10):1622-6. DOI: 10.1016/j.jada.2008.07.003
  55. Malcolm CA, McCulloch DL, Montgomery C, Shepherd A, Weaver LT. Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: a double blind, prospective, randomised trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88(5):F383-90. DOI: 10.1136/fn.88.5.F383
  56. Smithers LG, Gibson RA, Makrides M. Maternal supplementation with docosahexaenoic acid during pregnancy does not affect early visual development in the infant: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1293-9. DOI: 10.3945/ajcn.110.009647
  57. Escolano-Margarit MV, Campoy C, Ramírez-Tortosa MC, Demmelmair H, Miranda MT, Gil A, et al. Effects of fish oil supplementation on the fatty acid profile in erythrocyte membrane and plasma phospholipids of pregnant women and their offspring: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 2013;109(9):1647-56. DOI: 10.1017/S0007114512003716
  58. Helland IB, Saugstad OD, Smith L, Saarem K, Solvoll K, Ganesh T, et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108(5):E82. DOI: 10.1542/peds.108.5.e82
  59. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111(1):e39-e44. DOI: 10.1542/peds.111.1.e39
  60. Helland IB, Smith L, Blomen B, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Effect of supplementing pregnant and lactating mothers with n-3 very-long-chain fatty acids on children's IQ and body mass index at 7 years of age. *Pediatrics* 2008;122(2):e472-9. DOI: 10.1542/peds.2007-2762
  61. Bouwstra H, Dijck-Brouwer DJ, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, et al. Relationship between umbilical cord essential fatty acid content and the quality of general movements of healthy term infants at 3 months. *Pediatr Res* 2006;59(5):717-22.
  62. Bouwstra H, Dijck-Brouwer J, Decsi T, Boehm G, Boersma ER, Muskiet FA, et al. Neurologic condition of healthy term infants at 18 months: positive association with venous umbilical DHA status and negative association with umbilical trans-fatty acids. *Pediatr Res* 2006;60(3):334-9.
  63. Dijck-Brouwer DA, Hadders-Algra M, Bouwstra H, Decsi T, Boehm G, Martini IA, et al. Lower fetal status of docosahexaenoic acid, arachidonic acid and essential fatty acids is associated with less favorable neonatal neurological condition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;72(1):21-8.
  64. Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, et al. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* 2007;369(9561):578-85.
  65. Escolano-Margarit MV, Ramos R, Beyer J, Csabi G, Parrilla-Roure M, Cruz F, et al. Prenatal DHA status and neurological outcome in children at age 5.5 years are positively associated. *J Nutr* 2011;141(6):1216-23.
  66. Campoy C, Escolano-Margarit MV, Ramos R, Parrilla-Roure M, Csabi G, Beyer J, et al. Effects of prenatal fish-oil and 5-methyltetrahydrofolate supplementation on cognitive development of children at 6.5 y of age. *Am J Clin Nutr* 2011;94(6 Suppl):1880S-8S.
  67. Catena A, Muñoz-Machicao JA, Torres-Espínola FJ, Martínez-Zaldívar C, Díaz-Piedra C, Gil A, et al. Folate and long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation during pregnancy has long-term effects on the attention system of 8.5-y-old offspring: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2016;103(1):115-27.
  68. Ogundipe E, Tusor N, Wang Y, Johnson MR, Edwards AD, Crawford MA. Randomized controlled trial of brain specific fatty acid supplementation in pregnant women increases brain volumes on MRI scans of their newborn infants. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;138:6-13.
  69. Horvath A, Koletzko B, Szajewska H. Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007;98(2):253-9.
  70. Lucia BR, Bergmann KE, Haschke-Becher E, Richter R, Dudenhausen JW, Barclay D, et al. Does maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and lactation lower BMI in late infancy? *J Perinat Med* 2007;35(4):295-300.
  71. Ramakrishnan U, Stein AD, Parra-Cabrera S, Wang M, Imhoff-Kunsch B, Juarez-Marquez S, et al. Effects of docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy on gestational age and size at birth: randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Mexico. *Food Nutr Bull* 2010;31(2 Suppl):S108-16.
  72. Stein AD, Wang M, Martorell R, Neufeld LM, Flores-Ayala R, Rivera JA, et al. Growth to age 18 months following prenatal supplementation with docosahexaenoic acid differs by maternal gravidity in Mexico. *J Nutr* 2011;141(2):316-20.
  73. Delgado-Noguera MF, Calvache JA, Bonfill C. Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD007901.

74. Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD000376.
75. Aserhøj M, Nehammer S, Matthiessen J, Michaelsen KF, Lauritzen L. Maternal fish oil supplementation during lactation may adversely affect long-term blood pressure, energy intake, and physical activity of 7-year-old boys. *J Nutr* 2009;139(2):298-304.
76. Lauritzen L, Hoppe C, Straarup EM, Michaelsen KF. Maternal fish oil supplementation in lactation and growth during the first 2.5 years of life. *Pediatr Res* 2005;58(2):235-42.
77. Lauritzen L, Eriksen SE, Hjorth MF, Nielsen MS, Olsen SF, Stark KD, et al. Maternal fish oil supplementation during lactation is associated with reduced height at 13 years of age and higher blood pressure in boys only. *Br J Nutr* 2016;116(12):2082-90.
78. Pedersen L, Lauritzen L, Brasholt M, Buhl T, Bisgaard H. Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition. *Pediatr Res* 2012;72(6):631-6.
79. Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Bloch MH. Meta-analysis of LCPUFA supplementation of infant formula and visual acuity. *Pediatrics* 2013;131(1):e262-72.
80. Shulkin M, Pimpin L, Bellinger D, Kranz S, Fawzi W, Duggan C, et al. n-3 Fatty Acid Supplementation in Mothers, Preterm Infants, and Term Infants and Childhood Psychomotor and Visual Development: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr* 2018;148(3):409-18.
81. Jasani B, Simmer K, Patole SK, Rao SC. Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD000376.
82. Miklavcic JJ, Larsen BM, Mazurak VC, Scalabrin DM, MacDonald IM, Shoemaker GK, et al. Reduction of Arachidonate Is Associated With Increase in B-Cell Activation Marker in Infants: A Randomized Trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64(3):446-53.
83. Cheatham CL, Nerhammar AS, Aserhøj M, Michaelsen KF, Lauritzen L. Fish oil supplementation during lactation: effects on cognition and behavior at 7 years of age. *Lipids* 2011;46(7):637-45.
84. European-Commission. COMMISSION DIRECTIVE 2006/141/EC of 2 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending. Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Union 2006 (L 401/1).
85. EFSA-Panel-on-Dietetic-Products. Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union. *EFSA Journal* 2013;11(10):3408.
86. Koletzko B, Reischl E, Tanjung C, Gonzalez-Casanova I, Ramakrishnan U, Meldrum S, et al. FADS1 and FADS2 Polymorphisms Modulate Fatty Acid Metabolism and Dietary Impact on Health. *Annu Rev Nutr* 2019;39:21-44.
87. Salas Li, Chisaguano Tonato AM, de la Garza PA, Nieto A, Herrmann F, Dieguez E, et al. The Effect of an Infant Formula Supplemented with AA and DHA on Fatty Acid Levels of Infants with Different FADS Genotypes: The COGNIS Study. *Nutrients* 2019;11(3):602. DOI: 10.3390/nu11030602.
88. Jensen HA, Harsløf LB, Nielsen MS, Christensen LB, Ritz C, Michaelsen KF, et al. FADS single-nucleotide polymorphisms are associated with behavioral outcomes in children, and the effect varies between sexes and is dependent on PPAR genotype. *Am J Clin Nutr* 2014;100(3):826-32.
89. Lauritzen L, Brambilla P, Mazzocchi A, Harsløf LB, Ciappolino V, Agostoni C. DHA Effects in Brain Development and Function. *Nutrients* 2016;8(1):6. DOI: 10.3390/nu8010006.
90. Schaeffer L, Gohlke H, Muller M, Heid IM, Palmer LJ, Kompauer I, et al. Common genetic variants of the FADS1 FADS2 gene cluster and their reconstructed haplotypes are associated with the fatty acid composition in phospholipids. *Hum Mol Genet* 2006;15(11):1745-56.
91. www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/es/.
92. Montero Vega MT. New aspects on inflammation in allergic diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34(4):156-70.
93. Noval RM, Chatila TA. Regulatory T cells in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138(3):639-52.
94. Arita M. Eosinophil polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential control of inflammation and allergy. *Allergol Int* 2016;65(Suppl):S2-S5.
95. Calder PC. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie* 2009;91(6):791-5.
96. Calder PC. Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes: Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochim Biophys Acta* 2015;1851(4):469-84.
97. Carlson SE. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid in infant development. *Semin Neonatol* 2001;6(5):437-49.
98. Forsyth S, Gautier S, Salem N. The importance of dietary DHA and ARA in early life: a public health perspective. *Proc Nutr Soc* 2017;76(4):568-73.
99. Miles EA, Calder PC. Can Early Omega-3 Fatty Acid Exposure Reduce Risk of Childhood Allergic Disease? *Nutrients* 2017;9(7):784. DOI: 10.3390/nu9070784.
100. Tallima H, El RR. Arachidonic acid: Physiological roles and potential health benefits - A review. *J Adv Res* 2018;11:33-41.
101. Lien EL, Richard C, Hoffman DR. DHA and ARA addition to infant formula: Current status and future research directions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018;128:26-40.
102. Shek LP, Chong MF, Lim JY, Soh SE, Chong YS. Role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in infant allergies and respiratory diseases. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:730568.
103. Chisaguano AM, Montes R, Pérez-Berezo T, Castellote AI, Guerendiaín M, Bustamante M, et al. Gene expression of desaturase (FADS1 and FADS2) and Elongase (ELOVL5) enzymes in peripheral blood: association with polyunsaturated fatty acid levels and atopic eczema in 4-year-old children. *PLoS One* 2013;8(10):e78245.
104. Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, et al. Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. *Am J Clin Nutr* 2013;98(2):403-12.
105. Haggarty P. Fatty acid supply to the human fetus. *Annu Rev Nutr* 2010;30:237-55.
106. Martin CR, Dasilva DA, Cluette-Brown JE, Dimonda C, Hamill A, Bhutta AQ, et al. Decreased postnatal docosahexaenoic and arachidonic acid blood levels in premature infants are associated with neonatal morbidities. *J Pediatr* 2011;159(5):743-9.
107. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics* 2011;128(1):e71-7.
108. Martin CR, Zaman MM, Gilkey C, Salguero MV, Hasturk H, Kantarci A, et al. Resolin D1 and lipoxin A4 improve alveolarization and normalize septal wall thickness in a neonatal murine model of hyperoxia-induced lung injury. *PLoS One* 2014;9(6):e98773.
109. Alshweiki A, Munuzuri AP, Bana AM, de Castro MJ, Andrade F, Aldamiz-Echevarria L, et al. Effects of different arachidonic acid supplementation on psychomotor development in very preterm infants; a randomized controlled trial. *Nutr J* 2015;14:101.
110. Forsyth S, Gautier S, Salem N, Jr. Dietary Intakes of Arachidonic Acid and Docosahexaenoic Acid in Early Life - With a Special Focus on Complementary Feeding in Developing Countries. *Ann Nutr Metab* 2017;70(3):217-27.
111. Uauy R, Dangour AD. Fat and fatty acid requirements and recommendations for infants of 0-2 years and children of 2-18 years. *Ann Nutr Metab* 2009;55(1-3):76-96.
112. World Health Organization. Implementing the Global Strategy for Infant and Young Child Feeding: Geneva, 3-5 February 2003: meeting report. World Health Organization; 2003.
113. Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr* 2007;85(6):1457-64.
114. Code of Federal Regulations (US, CFR), Title 21-Food and Drugs Chapter I- Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter B- Food for Human Consumption Part 107 Infant Formula, n.d.
115. EU Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on Infant Formulae and Follow-on Formulae and Amending Directive 1999/21/EC. Official Journal of the European Union 2006;L401:1.
116. WHO/FAO, Standard for Infant Formula and Formulas for special medical purposes Intended for infants; 2006.
117. Koletzko B, Carlson SE, van Goudoever JB. Should Infant Formula Provide Both Omega-3 DHA and Omega-6 Arachidonic Acid? *Ann Nutr Metab* 2015;66(2-3):137-8.
118. Yuhas R, Pramuk K, Lien EL. Human milk fatty acid composition from nine countries varies most in DHA. *Lipids* 2006;41(9):851-8.
119. Committee on Practice and Ambulatory Medicine. Pediatrician's responsibility for infant nutrition. *Pediatrics* 1997;99(5):749-50.
120. Committee on the Evaluation of the Addition of Ingredients New to Infant Formula. Infant Formula: Evaluating the Safety of the New Ingredients. National Academy Press; 2004.
121. Koletzko B, Baker S, Cleghorn G, Neto UF, Gopalan S, Hernell O, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(5):584-99.
122. Koletzko B, Shamir R, Ashwell M. Quality and safety aspects of infant nutrition. *Ann Nutr Metab* 2012;60(3):179-84.



## Carta al Director

### QUANTITATIVE WEIGHT OF EVIDENCE IN CLINICAL DECISION MAKING FOR SIGNIFICANT RESULTS

Dear Editor,

The clinical investigations reported in this journal employ the standard framework of frequentist statistics based on significance assumptions ( $p < 0.05$ ). This method leads to a dichotomization of results as "significant" or "nonsignificant", which has been questionable in the face of unstable replicable findings (1). The use of the Bayesian approach allows for an improved way of drawing statistical conclusions from clinical data since it facilitates answering the question, "what is the probability that the effect is conclusive based on the data?" to provide greater validity to significant conclusions.

For example, the most common method is the Bayes factor (BF), which estimates the probability of one hypothesis relative to another based on the study sample (null vs. alternate hypothesis) (2). This model allows to quantify the weight of confirmatory evidence (WoE) in favor of the significant effect hypothesis by estimating the decimal logarithm of the BF multiplied by 10 (3,4), where values greater than 20 report a decisive weight of evidence (Table I). Such statistical parameters favor a more intuitive interpretation of the results for clinicians, who need to make clinical decisions according to the evidence of reproducible clinical findings.

It is possible to evaluate the WoE of significant findings with various statistical values (e.g., d, f, OR, Z-test, AUCROC) (5,6) because of their conversion to effect size (ES) using an online calculator (7), favorable for including various convertible ESs in future quantitative systematic investigations.

Two studies in the present journal were considered — the first included 365 hospitalized patients and evaluated the diagnostic prediction of overall mortality by the CONUT method of detecting malnutrition risk level with an AUCROC value of 0.644 (8). The other meta-analytic investigation (7 articles and 817 participants) confirmed the hypothesis that slow eating is a protective factor against excessive food and energy intake with a significant estimate of  $Z = 4.46$  (9). The respective statistical transformations were performed: the former reported a value of  $r = 0.252$  and the latter estimated a coefficient of  $r = 0.156$ , respectively.

For the FB results, the sample data and the convertible effects of the AUCROC (FB = 9200), and of the meta-analytic effect (FB = 980) were considered; such estimates indicate an extreme evidential strength (the results are supported by the data beyond variation and random error) (1) with a weight of compelling evidence of 91.19 for the first study and 68.88 for the second, respectively.

The inclusion of WoE values allows to quantify the practical credibility of statistical conclusions in clinical research beyond the questioning of the single use of significance hypotheses, which allows reinforcing future research in the present journal. This is inclusive of other Bayesian models applicable in health sciences such as the binomial test or the Bayesian A/B test, used in the current context of COVID-19 (10).

Cristian Ramos-Vera

Research Area. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad César Vallejo. San Juan de Lurigancho, Lima. Perú

### REFERENCES

- Leppink J, O'Sullivan P, Winston K. On variation and uncertainty. Perspect Med Edu 2016;5(4):231-4. DOI: 10.1007/s40037-016-0281-5
- Ramos-Vera C. Dos ejemplos de replicación bayesiana para estimar el grado de evidencia de las pruebas de significancia estadística. Nutr Hosp 2021;38(1):215-6.
- Jaynes ET. Probability theory: The logic of science. Cambridge University Press; 2003. DOI: 10.1017/CBO9780511790423
- Weed DL. Weight of evidence: a review of concept and methods. Risk Anal 2005;25(6):1545-57. DOI: 10.1111/j.1539-6924.2005.00699.x
- Salgado JF. Transforming the Area under the Normal Curve (AUC) into Cohen's d, Pearson's rpb, Odds-Ratio, and Natural Log Odds-Ratio: Two Conversion Tables. J Eur Psychol Appl Legal Con 2018;10(1):35-47. DOI: 10.5093/ejpalc2018a5

**Table I.** Quantifiable weight-of-evidence values interpretation

1-5	Minimal
5-10	Substantial
10-15	Good
15-20	Very good
> 20	Decisive

No funding or conflicts of interest to declare.

6. Ramos-Vera CA. The Bayes Factor, a Suitable Complement beyond Values of  $p < 0.05$  in Nursing Research and Education. Inv Edu Enferm 2021;39(1):e14. DOI: 10.17533/udea.iee.v39n1e14
7. Lenhard W, Lenhard A. Calculation of Effect Sizes. Available from: [https://www.psychometrica.de/effect\\_size.html](https://www.psychometrica.de/effect_size.html). Dettelbach (Germany): Psychometrica; 2016.
8. García-Vázquez MN, Palma Milla S, López-Plaza B, Valero-Pérez M, Mora-to-Martínez M, Gómez-Candela C. Comparación del método CONUT con la VGS y el VEN para la predicción de complicaciones, estancia hospitalaria, readmisiones y mortalidad. Nutr Hosp 2020;37(4):799-806.
9. Sáenz-Pardo RE, Ezzahra Housni F, López-Espinoza A, Martínez Moreno AG, Padilla Galindo MP, Velázquez Saucedo G. Efecto de las técnicas y estrategias de modificación de la velocidad al comer sobre la ingesta de alimentos o energía: revisión sistemática y metaanálisis. Nutr Hosp 2021. DOI: 10.20960/nh.03467
10. Arbona-Haddad E, Tremont-Lukats IW, Gogia B, Rai PK, Bayesian Neurology Group-Texas (BNG-TX). COVID-19 encephalopathy, Bayes rule, and a plea for case-control studies. Ann Clin Transl Neurol 2021;8(3):723-5. DOI: 10.1002/acn3.51288



# Nutrición Hospitalaria

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.03818>

## Crítica de Libros

### MANUAL DE NUTRICIÓN

Comité de Nutrición y Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría.  
Ediciones Lúa. Madrid 2021.  
Cartoné.  
523 páginas

La Asociación Española de Pediatría (AEP), por medio de su Comité de Nutrición y Lactancia Materna acaba de publicar la primera edición de su *Manual de Nutrición*. En ningún otro momento de la vida una adecuada alimentación tiene tanta importancia como durante la infancia y la adolescencia. Esta etapa dinámica se caracteriza por un crecimiento rápido y una gran plasticidad en el desarrollo. Proporcionar una suficiente cantidad de nutrientes tanto en la salud como en el estado de enfermedad es clave para conseguir unos resultados de salud óptimos, incluyendo el desarrollo cognitivo y la maduración del sistema inmunitario.

Tomando como modelo el *Pediatric Nutrition* de la Academia Americana de Pediatría, este manual busca ser un libro de referencia en que se recoge como influye la alimentación del niño y del adolescente sobre su crecimiento y su desarrollo, pero también sobre su salud a lo largo de la vida. El manual, de 523 páginas divididas en 48 capítulos, aborda desde la alimentación en el estado de salud en las distintas etapas de la edad pediátrica hasta recomendaciones nutricionales específicas para las distintas enfermedades. Así mismo se han dedicado 5 capítulos a diversos aspectos importantes de la lactancia materna y las recomendaciones para reducir los contaminantes medioambientales en el ecosistema de la lactancia materna. Se recogen también aspectos relacionados con la condición física y la actividad deportiva. No se han querido dejar fuera temas como la legislación o la investigación en alimentación infantil. Se completa la obra con un glosario de términos que facilita la interpretación de los conceptos más utilizados a lo largo del libro.

Para llevar a cabo esta tarea coral, han trabajado estrechamente tanto los miembros del Comité de Nutrición de la AEP como las sociedades de especialidades pediátricas (Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Sociedad Española de Neonatología, Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica, Sociedad Española de Errores Innatos del Metabolismo, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria y la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y de Atención Primaria). Sin su labor en el diseño y elaboración de los capítulos esta obra no podría haber visto la luz en una época tan difícil como la que ha vivido la sociedad y los profesionales de la salud en el último año y medio. Hay que felicitar a Ediciones Lúa por la excelente presentación final que hace fácil y amena la lectura.

Deseamos que esta esperada obra sirva de referencia tanto a los pediatras en ejercicio o en formación como al resto de profesionales de la salud involucrados en la atención a los niños y a los jóvenes, que usan el castellano como su lengua de comunicación, trabajen en el ámbito de la salud o en el lugar que trabajen.

Dr. José Manuel Moreno Villares  
Director de Nutrición Hospitalaria

Dr. Jaume Dalmau Serra  
Excoordinador del Comité de Nutrición de la AEP

